

PCT

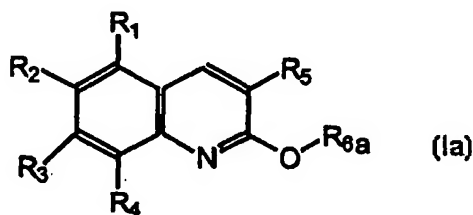
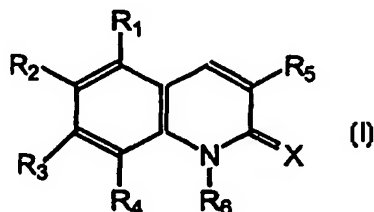
ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07D 215/22, A61K 31/47, C07D 215/36, 405/06, 455/04, 215/38, 401/12, 215/26		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/03990
			(43) Date de publication internationale: 27 janvier 2000 (27.01.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01716		avenue du Professeur Cadiot, F-94701 Maisons Alfort (FR).	
(22) Date de dépôt international: 13 juillet 1999 (13.07.99)		(74) Mandataire: OBOLENSKY, Michel; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).	
(30) Données relatives à la priorité: 98/09060 15 juillet 1998 (15.07.98) FR		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORATOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, avenue du Professeur Cadiot, F-94701 Maisons Alfort (FR).		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(72) Inventeurs; et			
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): JOSEPH, Benoît [FR/FR]; I.C.O.A., Associé au CNRS, Université d'Orléans, U.F.R. de Sciences, Boîte postale 6759, Rue de Chartres, F-45067 Orléans Cedex 2 (FR). DARRO, Francis [FR/BE]; Université de Bruxelles, Faculté de Médecine, Laboratoire d'Histologie - CP 620, Route de Lennik 808, B-1070 Bruxelles (BE). GUILLAUMET, Gérard [FR/FR]; I.C.O.A., Associé au CNRS, Université d'Orléans, U.F.R. de Sciences, Boîte postale 6759, Rue de Chartres, F-45067 Orléans Cedex 2 (FR). KISS, Robert [BE/BE]; Université de Bruxelles, Faculté de Médecine, Laboratoire d'Histologie - CP 620, Route de Lennik 808, B-1070 Bruxelles (BE). FRYDMAN, Armand [FR/FR]; Laboratoire L. Lafon, 19,			

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING 2-QUINOLONES

(54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT DES 2-QUINOLONES



(57) Abstract

The invention concerns a pharmaceutical composition having an activity on the proliferation of clonogenic cells in tumours and comprising an efficient amount of a compound selected among the compounds of formulae (I) and (Ia) wherein: X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ are as defined in Claim 1.

(57) Abrégé

La présente invention concerne une composition pharmaceutique ayant une activité sur la prolifération de cellules clonogènes dans les tumeurs et qui comprend une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formule (I) et (Ia) dans laquelle X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ sont tels que définis à la revendication 1.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LJ	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

" Compositions pharmaceutiques comprenant des 2-quinolones"

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant des 2-quinolones ou des composés dérivés.

Un cancer est un désordre des gènes somatiques au cours duquel des dysfonctionnements génétiques s'amplifient au fur et à mesure que le processus tumoral progresse de l'état de lésion précancéreuse à celui de transformation maligne, la tumeur cancéreuse devenant métastatique et souvent résistante aux médicaments cytotoxiques.

En dépit des efforts très importants conduits dans tous les pays développés, en particulier à travers des programmes de recherche expérimentale et clinique, la mortalité due aux différents cancers (tumeurs solides et néoplasies hématologiques) demeure inacceptablement élevée. Dans de nombreux pays, la mortalité par cancer est au second rang, juste après les maladies cardio-vasculaires.

En termes de cancers nouvellement diagnostiqués, la répartition entre tumeurs solides et néoplasies hématologiques (moëlle osseuse, sang, système lymphatique) montre que 9 cancers sur 10 sont des tumeurs solides. Au contraire de ce qui est observé en oncologie hématologique (succès thérapeutiques dans 40 à 90 % des cancers des cellules du sang), seulement un petit nombre de tumeurs solides avancées ou disséminées répondent aux seuls traitements chimiothérapeutiques. C'est en partie pour cette raison que la mortalité globale par cancer a cru aux U.S.A. entre 1973 et 1992.

Il n'est malheureusement pas sûr que cette tendance pourra s'inverser seulement par l'apparition, à côté de l'arsenal chimiothérapeutique établi, de nouveaux médicaments antitumoraux tels que les taxanes (paclitaxel et docetaxel) qui interfèrent avec la formation des microtubules (W.P. Mc Guire et al., Am. Intern. Med., 1989), les inhibiteurs de topoisomérases I dérivés de la camptothécine (topotecan et irinotecan), la vinorelbine (nouvel alcaloïde issu de la pervenche), la gemcitabine (nouvel antimétabolique cytotoxique), le raltitrexed (inhibiteur de la thymidylate synthétase) et la miltefosine (premier représentant de la famille des alkyl-lysophospholipides). Ces traitements s'ajoutent, soit en première intention, soit en seconde intention, aux médicaments dont l'activité spécifique est maintenant bien reconnue comme la doxorubicine, le cisplatine, la vincristine, le méthotrexate, le 5-fluorouracile.

Un des plus difficiles problèmes actuels de la chimiothérapie anticancéreuse est dû au fait que de nombreuses populations de cellules malignes présentent une résistance importante aux substances cytotoxiques établies. Le plus souvent cette situation résulte de l'existence de gènes de multi-résistance ou de la fréquence de mutations génétiques chez certains types de tumeurs. Ainsi, le traitement des cancers

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

2

nécessite de nouvelles approches, complémentaires de celles actuellement mises en oeuvre, et destinées à mieux lutter contre l'extension et l'hétérogénéité de la charge tumorale et l'acquisition de la résistance "multi-drogues cytotoxiques".

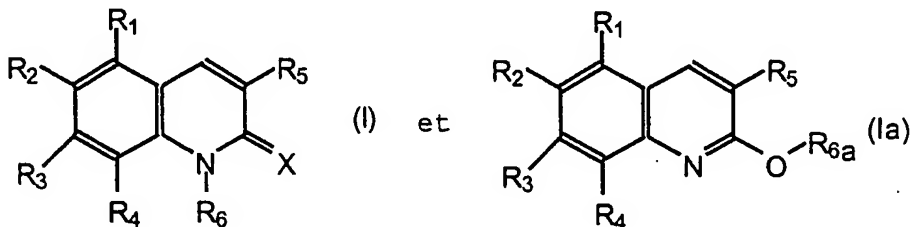
Parmi ces nouvelles approches, certaines sont déjà prometteuses. C'est le cas de l'induction de l'apoptose, l'inhibition de l'angiogénèse tumorale et des processus métastatiques sans parler de la thérapie génique ou de l'immunothérapie.

Les inventeurs se sont intéressés à une approche différente. L'objectif recherché était de rendre la population de cellules tumorales plus sensible aux traitements anticancéreux de référence afin d'atteindre un double bénéfice :

- 1) augmenter l'activité cytotoxique donc l'efficacité et
- 2) diminuer la fréquence et la sévérité de certains effets secondaires grâce à la réduction de posologie qui pourrait suivre l'induction de l'augmentation de l'efficacité anti-tumorale.

C'est cette stratégie qui est à l'origine de la découverte de compositions capables d'induire une augmentation très significative de l'activité cytotoxique de médicaments anticancéreux éprouvés. Ces compositions ont la capacité soit de stimuler le recrutement de cellules clonogènes au sein de la tumeur rendant celle-ci plus sensible au traitement conventionnel par des agents cytotoxiques, soit d'inhiber la prolifération de cellules clonogènes, contribuant ainsi à la régression de la tumeur.

La présente invention a ainsi pour objet l'utilisation, dans le traitement des cancers avec au moins un antitumoral choisi parmi les agents cytotoxiques, d'un composé ayant une activité sur la prolifération de cellules clonogènes dans les tumeurs, choisi parmi les composés de formule :



25

dans laquelle :

X est choisi parmi =O, =S et =N-NH-R₇, R₇ étant un groupe phényle ou pyridinyle,

R₁, R₂, R₃ et R₄ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyl en C₁-C₄, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe -OCO-R₈, R₈ étant un groupe alkyle en C₁-C₄, et un groupe dérivé d'un ose, au moins l'un des substituants R₁, R₂, R₃

30

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

3

ou R_4 étant autre que H, et R_2 et R_3 pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

R_5 est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C_1-C_4 , un groupe $-OCOR_8$, un groupe
5 phényl(alkoxy en C_1-C_4), un groupe $-O-SO_2-R'_8$, R'_8 étant un groupe alkyle en C_1-C_4 ou un groupe CF_3 , et un groupe dérivé d'un ose,

R_9 est choisi parmi H, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe $-CO-R_9$ et un groupe $-A-R_{10}$,

R_{8a} est choisi parmi un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe $-CO-R_9$ et un groupe $-A-R_{10}$,

R_9 étant un groupe alkyle en C_1-C_4 ,

10 A étant un groupe alkylène en C_1-C_4 ,

R_{10} étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, le groupe CN, un groupe $-COOR_{11}$, $-CONR_{12}R_{13}$, un groupe $-NR_{14}R_{15}$, et un groupe $-COR_{16}$,

R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} et R_{16} étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène,
15 un groupe alkyle en C_1-C_4 et un groupe phényl(alkyle en C_1-C_4),

R_4 et R_6 pouvant en outre former ensemble un groupe $-CO-CH_2-CH_2-$.

Les agents cytotoxiques peuvent être utilisés à leur dose habituelle et, dans ce cas, leur efficacité est améliorée, ou à des doses plus faibles compte tenu de l'augmentation de leur efficacité antitumorale.

20 Dans une forme de réalisation préférée est utilisé un composé de formule (I) dans laquelle :

- R_1 est un groupe alkoxy en C_1-C_4

- R_2 est un atome d'hydrogène

- R_3 est un groupe alkoxy en C_1-C_4

25 - R_4 est un atome d'hydrogène,

et en particulier un composé de formule (I) dans laquelle :

- R_5 est un groupe 4-(alkoxy en C_1-C_4)phényle,

et tout particulièrement un composé de formule (I) dans laquelle :

- R_1 est un groupe méthoxy,

30 - R_3 est un groupe méthoxy, et

- R_5 est un groupe 4-méthoxyphényle.

Il a également été découvert qu'au moins certains des composés de formule (I) avaient une activité antitumorale par eux-mêmes.

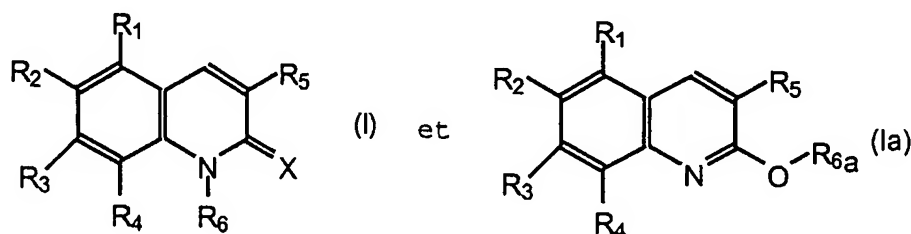
35

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

4

La présente invention a également pour objet une composition ayant une activité sur la prolifération de cellules clonogènes dans les tumeurs en interférant sur la génération de cellules clonogènes, soit par stimulation de la prolifération et recrutement, soit par inhibition de la prolifération, et qui comprend une quantité efficace d'un composé de formule :



dans laquelle :

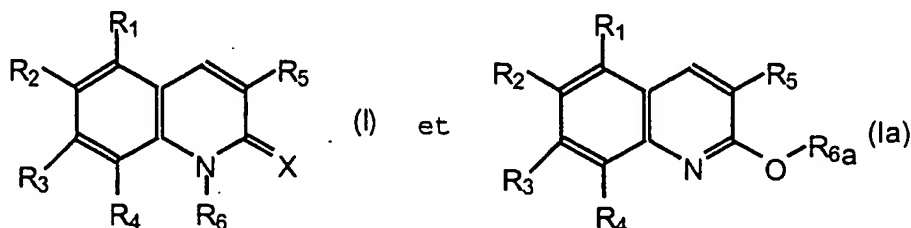
- X est choisi parmi =O, =S et =N-NH-R₇, R₇ étant un groupe phényle ou pyridinyle,
- R₁, R₂, R₃ et R₄ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe -OCO-R₈, R₈ étant un groupe alkyle en C₁-C₄, et un groupe dérivé d'un ose, au moins l'un des substituants R₁, R₂, R₃ ou R₄ étant autre que H, et R₂ et R₃ pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,
- R₅ est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe -OCOR₈, un groupe phényl(alkoxy en C₁-C₄), un groupe -O-SO₂-R'₈, R'₈ étant un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe CF₃ et un groupe dérivé d'un ose,
- R₆ est choisi parmi H, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe -CO-R₉ et un groupe -A-R₁₀,
- R_{6a} est choisi parmi, un groupe -CO-R₉, et un groupe -A-R₁₀,
- R₉ étant un groupe alkyle en C₁-C₄,
- A étant un groupe alkylène en C₁-C₄,
- R₁₀ étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, le groupe CN, un groupe -COOR₁₁, -CONR₁₂R₁₃, un groupe -NR₁₄R₁₅, et un groupe -COR₁₆,
- R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ et R₁₆ étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ et un groupe phényl(alkyle en C₁-C₄),
- R₄ et R₆ pouvant en outre former ensemble un groupe -CO-CH₂-CH₂-.

La présente invention a également pour objet des composés nouveaux, à savoir des composés de formule :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

5



dans laquelle :

- 5 X est choisi parmi =O, =S et =N-NH-R₇, R₇ étant un groupe phényle ou pyridinyle,
R₁, R₂, R₃ et R₄ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, , un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe -OCO-R₈, R₈ étant un groupe alkyle en C₁-C₄, et un groupe dérivé d'un ose, au moins l'un des substituants R₁, R₂, R₃ ou R₄ étant autre que H, et R₂ et R₃ pouvant former ensemble un groupe
- 10 méthylènedioxy,
R₅ est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe -OCOR₈, un groupe phényl(alkoxy en C₁-C₄), un groupe -O-SO₂-R'₈, R'₈ étant un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe CF₃, et un groupe dérivé d'un ose,
- 15 R₆ est choisi parmi H, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe -CO-R₉ et un groupe -A-R₁₀,
R_{6a} est choisi parmi un groupe -CO-R₉, et un groupe -A-R₁₀,
R₉ étant un groupe alkyle en C₁-C₄,
A étant un groupe alkylène en C₁-C₄,
R₁₀ étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4
- 20 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, le groupe CN, un groupe -COOR₁₁, -CONR₁₂R₁₃, un groupe -NR₁₄R₁₅, et un groupe -COR₁₆,
R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ et R₁₆ étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ et un groupe phényl(alkyle en C₁-C₄),
R₄ et R₆ pouvant en outre former ensemble un groupe -CO-CH₂-CH₂-,
- 25 à l'exclusion des composés dans lesquels X = O, R₆ = H et deux des substituants R₁, R₂, R₃, R₄ sont OH ou OCH₃.

Dans le traitement chimiothérapeutique des cancers par des agents cytotoxiques, les composés de formule (I) et (Ia) peuvent être administrés au début des traitements chimiothérapeutiques soit en une fois, soit sur plusieurs jours au début de ces

30 traitements (par exemple pendant 5 à 7 jours) et, en fonction du protocole

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

6

chimiothérapeutique, au début de chaque cycle de traitement (par exemple pendant 2 à 5 jours) au cours de chaque cure.

Les composés de formule (I) et (Ia) sont avantageusement administrés par perfusion (généralement en 1 à 3 heures) à des doses de 5 à 50 mg/kg/jour ou 200 à 5 2000 mg/m²/jour.

Afin d'obtenir un effet maximal sur la production (inhibition ou stimulation) de cellules clonogènes, les composés de formule (I) et (Ia) doivent être administrés de telle manière que les concentrations tissulaires obtenues soient les plus élevées qu'il est possible d'envisager.

10 Pour les protocoles de traitement dans les phases aiguës des cures, la voie intraveineuse est à privilégier en utilisant :

- des solutés de perfusion prêts à l'emploi (poches, flacons ...) destinés à être administrés tels quels par perfusion intraveineuse à l'aide d'une ligne de perfusion et selon le débit recommandé :

15 - des lyophilisats à remettre en solution pour la perfusion intraveineuse à l'aide des solutés pharmaceutiques connus de l'homme de l'art ;

- pour les traitements d'entretien, il est également possible d'envisager la voie orale lorsque le traitement de la chimiothérapie privilégie l'administration de cytostatiques par voie orale. A cette fin, pourront être utilisés des lyocs (pour absorption 20 orale ou *perlinguale*), des comprimés à libération instantanée ou retardée, les solutions orales, les suspensions, les granulés, les gélules ...

Les agents cytotoxiques peuvent être choisis parmi :

i) des agents intercalants, notamment la doxorubicine (Adriamycine), la daunorubicine, l'épirubicine, l'idarubicine, la zorubicine, l'aclarubicine, la 25 pirarubicine, l'acridine, la mitoxanthrone, l'actinomycine D, l'acétate d'epitilinium ;

ii) des agents alkylants choisis parmi les dérivés du platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine) ;

iii) un composé choisi parmi les autres groupes d'agents alkylants :

- cyclophosphamide, ifosfamide, chlormétrine, melphalan, chlorambucil, 30 estramustine,

- busulfan, mitomycine C,

- nitrosourées : BCNU (carmustine), CCNU (lomustine), fotémustine, streptozotocine,

- triazènes ou dérivés : procarbazine, dacarbazine,

35 - pipobroman,

-éthylène-imines : altretamine, triéthylène-thiophosphoramide,

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

7

- iv) un composé choisi parmi les autres groupes d'agents anti-métaboliques :
- antifoliques : méthotrexate, raltitrexed,
 - antipyrimidiques : 5-fluorouracil (5-FU), cytarabine (Ara-C),
 - hydroxyurée
 - 5 - antipuriques : purinéthol, thioguanine, pentostatine, cladribine
 - inducteurs de la synthèse de nucléosides cytotoxiques : gemcitabine,
- v) un composé choisi parmi les autres groupes d'agents tubulo-affins :
- vinca-alcaloïdes désorganisant le fuseau mitotique : vincristine, vinblastine, vindésine, navelbine
 - 10 - agents bloquant la dépolymérisation du fuseau mitotique : paclitaxel, docetaxel
 - agents induisant des cassures de l'ADN par inhibition de la topoisomérase II : étoposide, téniposide
 - inhibiteurs de la topoisomérase I induisant des coupures de l'ADN : topotécan, irinotécan,
- 15 vi) un agent scindant, fragmentant l'ADN, telle la bléomycine,
- vii) un des composés suivants ; plicamycine, L-asparaginase, mitoguazone, dacarbazine,
- viii) un stéroïde progestatif anticancéreux : médroxy-progestérone, mégestrol,
- ix) un stéroïde oestrogénique anticancéreux : diéthylstilbestrol ; fosfestrol
- 20 tétrasodique,
- x) un anti-oestrogène : tamoxifène, droloxifène, raloxifène, amino-gluthétimide,
- xi) un anti-androgène stéroïdien (ex cyprotérone) ou un anti-androgène non stéroïdien (flutamide, nilutamide).
- En particulier, les composés de formule (I) et (Ia) peuvent être associés à tous
- 25 les traitements par les agents cytotoxiques majeurs utilisés dans les polychimiothérapies des tumeurs solides tels :
- la doxorubicine
 - les agents alkylants : oxazophorines (cyclophosphamide, ifosfamide, chlorambucil, melphalan)
 - 30 - les nitrosourées
 - la mitomycine C
 - les anti-métabolites comme le méthotrexate, le 5-FU, l'Ara-C, la capécitabine
 - les agents interférant avec la tubuline : vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine, vindésine, navelbine), les taxoïdes (paclitaxel, docétaxel), les dérivés des
 - 35 épipodophyllotoxines (étoposide, téniposide)
 - la bléomycine

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

8

- les inhibiteurs de la topoisomérase I : topotécan, irinotécan.

De même, les composés de formule (I) et (Ia) peuvent être associés aux traitements par les agents cytotoxiques majeurs utilisés en oncohématologie pour le traitement des cancers du sang :

- 5 - maladie de Hodgkin : cyclophosphamide, mechloréthamine, chlorambucil, melphalan, ifosfamide, étoposide, doxorubicine, daunorubicine ;
- leucémies aiguës : méthotrexate, 6-mercaptopurine, cytarabine, vinblastine, vincristine, doxorubicine, daunorubicine, L-asparaginase ;
- lymphomes malins non hodgkiniens : mechloréthamine, chlorambucil, 10 cyclophosphamide, melphalan, ifosfamide, methotrexate, cytarabine, vinblastine, vincristine, étoposide, doxorubicine, daunorubicine, carmustine, lomustine, cisplatine ;
- leucémies lymphoïdes chroniques : méchlorétamine, chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan, ifosfamide.

15

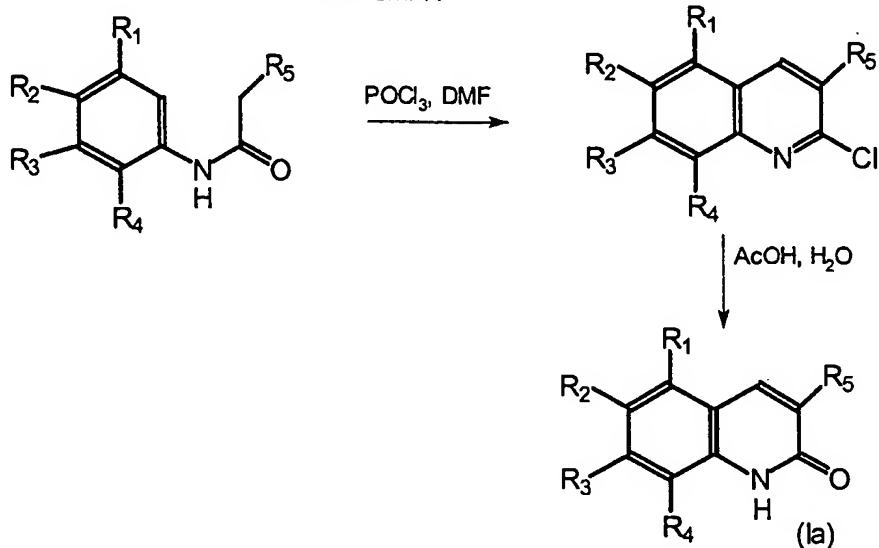
D'une manière générale, les composés de formule (I) peuvent être préparés selon les schémas réactionnels suivants :

WO 00/03990

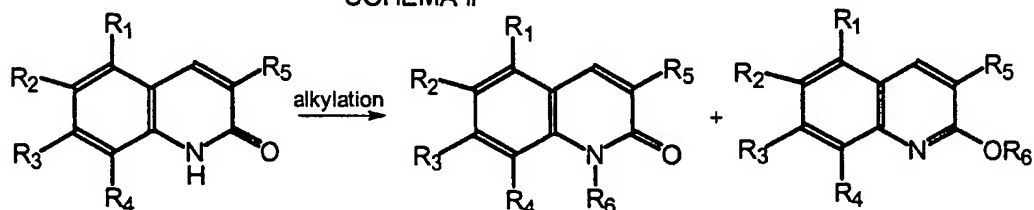
PCT/FR99/01716

9

SCHEMA I



SCHEMA II



5

Comme réactif alkylant, on peut utiliser un réactif de type XR₆ où X = I, Br, Cl.

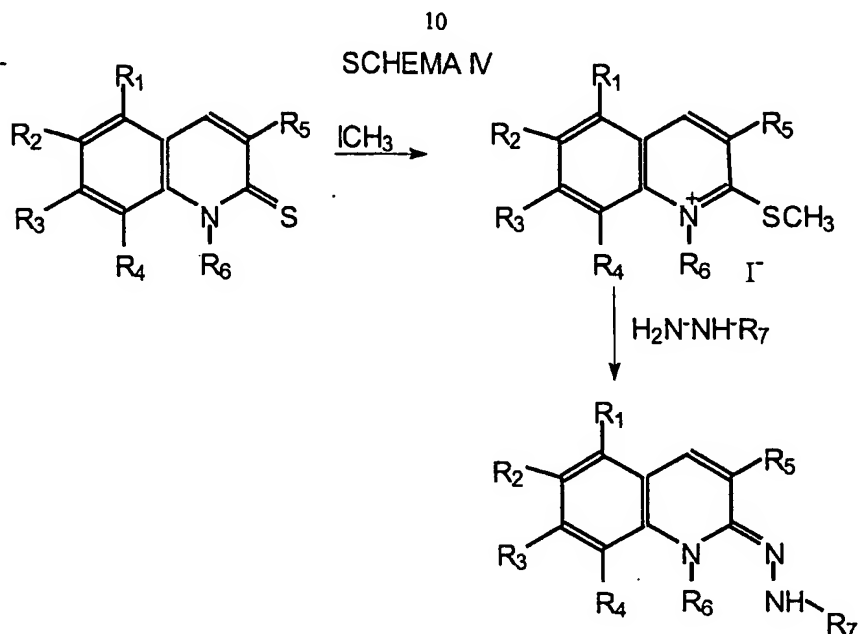
En variante, on peut utiliser un composé CH₂ = CH-R pour fixer un groupe R₆ = -CH₂-CH₂-R (correspondant au groupe -A-R₁₀ précédemment défini).

SCHEMA III



WO 00/03990

PCT/FR99/01716



En outre, il est possible de transformer une partie ou la totalité des groupes alkoxy en groupes hydroxy selon des méthodes connues. De même les groupes, hydroxy peuvent être transformés en ester ou en sulfonate selon les méthodes connues.

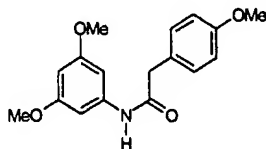
De même, il est possible de convertir selon des méthodes connues un groupe $-\text{A}-\text{COOR}_{11}$, dans laquelle R_{11} est un groupe alkyle ou phénylalkyle en un groupe $-\text{A}-\text{COOH}$ et de convertir un groupe $-\text{A}-\text{COOH}$ en un groupe $-\text{A}-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$.

Les composés dans lesquels R_4 et R_6 forment un groupe $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ peuvent être obtenus par cyclisation d'un composé dans lequel $\text{R}_4 = \text{H}$ et $\text{R}_6 = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$.

EXEMPLE 1 : 5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinone

(composé 1)

a) N-(3,5-Diméthoxyphényl)-2-(4-méthoxyphényl)acétamide (Composé 2)



WO 00/03990

PCT/FR99/01716

11

Sous atmosphère d'azote, 500 mg (3,3 mmol) de 3,5-diméthoxyaniline sont solubilisés dans du toluène (7 ml) à 0°C. Une solution de chlorure de 4-méthoxyphénylacétyle (0,5 ml, 3,3 mmol) dans 5 ml de toluène est ajoutée goutte à goutte au milieu. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h, puis le milieu est hydrolysé par une solution froide d'hydrogénocarbonate de sodium. Le système biphasique est agité vigoureusement pendant 30 min, puis la phase organique est recueillie. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée. Le résidu obtenu est cristallisé dans l'éther de pétrole pour conduire à 810 mg (82%) du composé 2.

10 · PF 135-137°C (toluène)

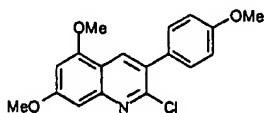
· IR (KBr) ν 3292, 1658, 1615 cm^{-1}

· ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 3.66 (s, 2H, CH_2), 3.74 (s, 6H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 6.20 (t, 1H, $J = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 6.62-6.66 (m, 2H, H_{Ar}), 6.95 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}), 6.97 (s large, 1H, NH), 7.23 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}).

15 · ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): δ 44.0, 55.3, 55.4 (2), 96.7, 97.9 (2), 114.4 (2), 126.2, 130.7 (2), 139.4, 159.0, 161.0 (2), 169.5.

· SM (ionspray): 302 ($\text{M}+1$)⁺

20 **b) 2-Chloro-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,2-dihydroquinoline**
(Composé 3)



Sous atmosphère d'azote et à -30°C, 0,31 ml (4,0 mmol, 1,5 eq) de *N,N*-diméthylformamide sont additionnés goutte à goutte à 1,75 ml (20,0 mmol, 7,5 eq) de POCl_3 . Le milieu est agité pendant 15 min à -30°C, puis 810 mg d'amide 2 (2,7 mmol) sont additionnés. Sous agitation, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, puis la réaction est chauffée à 75°C pendant 2,5 h. A la fin de la réaction, cette solution est versée sur de la glace pilée, neutralisée par une solution d'ammoniaque à 30%, puis extraite par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: AcOEt/EP 3:7) pour donner 270 mg (30%) du composé 3.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

12

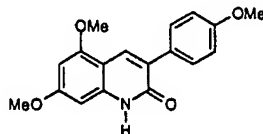
· PF 156-157°C (toluène)

· ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): d 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 6.52 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.97-7.01 (m, 3H, H_{Ar}), 6.95 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{Ar}), 8.35 (s, 1H, H_{Ar}).

5 · ^{13}C RMN (62.9 MHz, CDCl_3): d 55.3, 55.7, 55.8, 98.6, 98.9, 113.6 (2), 115.8, 125.9, 130.5, 131.0 (2), 133.8, 149.0, 150.5, 156.0, 159.4, 162.1.

· SM (ionspray): m/z 330 ($\text{M}+1$)⁺, 332 ($\text{M}+3$)⁺

10 c) 5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinone (Composé 1)



(CRL8246)

Le composé 3 (250 mg, 0,76 mmol) en solution dans l'acide acétique (1,2 ml, 26,25 mmol par mmol de 3) et l'eau (0,04 ml, 2,77 mmol par mmol de 3) est agitée à reflux pendant 3 h. L'acide acétique est évaporé. Le résidu obtenu est repris dans l'eau, neutralisé par une solution d'hydroxyde de sodium à 25%, pour être finalement extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, cette opération entraînant la cristallisation du produit final. Les cristaux ainsi obtenus sont filtrés pour donner 200 mg (85%) du composé 1.

20 Le rendement global de la synthèse mise en oeuvre pour obtenir le composé 1 est de 21%.

· PF 254-255°C (AcOEt)

· IR (KBr) ν 1664, 1628, 1573, 1518 cm^{-1}

25 · ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): d 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 6.35 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.45 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.95 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}), 7.66 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}), 7.96 (s, 1H, H_{Ar}), 11.76 (s large, 1H, NH).

· ^{13}C RMN (62.90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): d 55.1, 55.4, 55.9, 90.0, 93.0, 104.6, 113.3 (2), 126.5, 129.0, 129.6 (2), 130.2, 140.5, 156.6, 158.7, 161.5, 161.9.

30 · SM (ionspray): m/z 312 ($\text{M}+1$)⁺

WO 00/03990

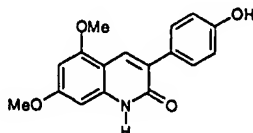
PCT/FR99/01716

13

Anal. calculé pour $C_{18}H_{17}NO_4$: C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50. Trouvé: C, 69.29; H, 5.40; N, 4.55.

EXEMPLE 2 : 5,7-Diméthoxy-3-(4-hydroxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinollnone

5 (Composé 4)



(CRL8284)

Sous atmosphère inerte, 530 mg (1,70 mmol) de composé 1 sont solubilisés dans 15 ml d'acide acétique. Une solution commerciale de HBr 48% dans l'eau (2,65 ml) est additionnée goutte à goutte (réaction exothermique) au mélange réactionnel. La solution finale est portée à reflux sous agitation pendant 5 h. Après refroidissement, la réaction est diluée par addition d'eau, puis neutralisée avec une solution d'hydroxyde de sodium à 10% (pH= 6-7). Le produit est extrait par du dichlorométhane (deux fois) La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1) pour donner 175 mg (35%) du composé 4.

· PF 275-276°C (AcOEt)

· IR (KBr) ν 1628, 1604, 1558, 1518 cm^{-1}

20 · 1H RMN (250 MHz, $DMSO-d_6$): δ 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 6.35 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H_{Ar}), 6.43 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H_{Ar}), 6.78 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}), 7.55 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}), 7.92 (s, 1H, H_{Ar}), 9.48 (s, 1H, OH), 11.72 (s large, 1H, NH)

· ^{13}C RMN (62.90 MHz, $DMSO-d_6$): δ 55.4, 55.9, 90.0, 93.0, 104.7, 114.8 (2), 126.9, 127.4, 129.6, 129.8 (2), 140.4, 156.6, 156.9, 161.6, 161.8.

25 · SM (ionspray): m/z 298 ($M+1$)⁺

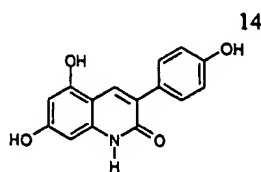
· Anal. calculé pour $C_{17}H_{15}NO_4$: C, 68.68; H, 5.09; N, 4.71. Trouvé: C, 68.90; H, 5.09; N, 4.90.

EXEMPLE 3 : 5,7-Dihydroxy-3-(4-hydroxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinollnone

30 (Composé 5)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716



(CRL8311)

Sous atmosphère inerte, 1,0 g (3,2 mmol) de composé 1 est dissous dans 15 ml d'acide acétique. Une solution commerciale de HBr 48% dans l'eau (5 ml) est additionnée goutte à goutte (réaction exothermique) au mélange réactionnel. La solution
 5 finale est agitée à reflux pendant 3 jours. Après refroidissement, la réaction est diluée par addition d'eau, puis neutralisée avec une solution d'hydroxyde de sodium à 10% (pH= 6-7). Le produit est extrait par du dichlorométhane (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant CH₂Cl₂/MeOH 9:1) pour donner 320
 10 mg (37%) du composé 5.

· PF > 280°C

· ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): d 6.11 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_A), 6.18 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_A), 6.76 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_A), 7.52 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_A), 7.89 (s, 1H, H_A), 9.42 (s, 1H, OH), 9.84 (s, 1H, OH), 10.21 (s, 1H, OH), 11.46 (s large, 1H, NH).

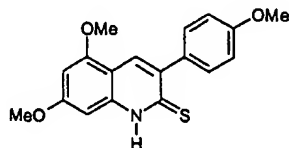
15 · ¹³C RMN (62.90 MHz, DMSO-d₆): d 91.3, 96.4, 103.5, 114.7 (2), 125.1, 127.8, 129.4 (2), 130.4, 140.7, 155.3, 156.6, 160.1, 161.8.

· SM (ionspray): m/z 270 (M+1)⁺

· Anal. calculé pour C₁₅H₁₁NO₄: C, 66.91; H, 4.12; N, 5.20. Trouvé: C, 66.80; H, 4.00; N, 5.40.

20

EXEMPLE 4 : 5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinethione (Composé 6)



(CRL8271)

25

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

15

Sous atmosphère inerte, 100 mg (0,32 mmol) de composé 1 sont solubilisés dans 15 ml de toluène (dissolution à chaud). 260 mg (0,64 mmol, 2 eq) de réactif de Lawesson sont additionnés au mélange réactionnel. La solution finale est agitée à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le toluène est évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant CH₂Cl₂/AcOEt 9:1) pour donner 81 mg (77%) du composé 6.

· PF 229-230°C (Et₂O)

· IR (KBr) 1636, 1610, 1524 cm⁻¹

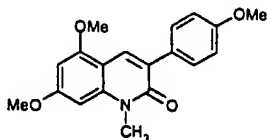
· ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 6,49 (d, 1H, J = 1.9 Hz, H_{Ar}), 6,79 (d, 1H, J = 1.9 Hz, H_{Ar}), 6,92 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H_{Ar}), 7,49 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H_{Ar}), 7,78 (s, 1H, H_{Ar}), 13,50 (s large, 1H, NH).

· ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): δ 55.1, 55.6, 56.1, 90.2, 95.2, 108.9, 112.9 (2), 128.2, 130.7 (2), 132.0, 136.3, 140.9, 156.4, 158.5, 162.5, 180.5.

· SM (ionspray): m/z 328 (M+1)⁺

· Anal. calculé pour C₁₈H₁₇NO₃S: C, 66.03; H, 5.23; N, 4.28. Trouvé: C, 66.30; H, 5.30; N, 4.35.

EXEMPLE 5 : 5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,2-dihydro-2-quinolinone (Composé 7)



(CRL8244)

Sous atmosphère d'azote, 600 mg (1,93 mmol) de composé 1 sont solubilisés dans 30 ml de N,N-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C, 93 mg (3,86 mmol, 2 eq) de NaH, préalablement lavés avec de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions à la solution réactionnelle (réaction exothermique). Une solution d'iodure de méthyle (0,48 ml, 7,72 mmol, 4 eq) diluée dans 5 ml de DMF est ajoutée au milieu. La réaction est chauffée pendant 18 h à 90°C. Après refroidissement, de l'eau est versée sur le mélange réactionnel puis la solution est agitée pendant 15 min. Le solide obtenu est recueilli par filtration sur verre fritté puis rincé par de l'eau. Le solide est dissous dans le CH₂Cl₂ et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue est

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

16

séchée sur MgSO_4 , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 8:2) pour donner 408 mg (68%) de composé **7** et 157 mg (25%) de dérivé **7a**.

5 **Composé 7:**

· PF 125°C (AcOEt/EP)

· IR (KBr) ν 1635, 1596, 1590, 1514 cm^{-1}

· ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 3.73 (s, 3H, NCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 6H, OCH_3), 6.30 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.37 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.94 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}), 7.67 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}), 8.12 (s, 1H, H_{Ar}).

· ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): δ 30.3, 55.3, 55.5, 55.8, 90.2, 92.6, 106.1, 113.5 (2), 127.0, 130.0, 130.1 (2), 130.2, 141.7, 157.6, 159.1, 162.2 (2).

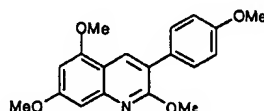
· SM (ionspray): m/z 326 ($M+1$)⁺

· Anal. calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 70.14; H, 5.89; N, 4.30. Trouvé: C, 70.00; H, 5.73; N, 4.24.

Composé 7a:

2,5,7-Triméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)quinoline

20



· PF 106-107°C (AcOEt/EP)

· IR (KBr) ν 1621, 1515, 1265 cm^{-1}

· ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 6H, OCH_3), 4.08 (s, 3H, OCH_3), 6.40 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 6.85 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 6.97 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7.57 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 8.26 (s, 1H, H_{Ar}).

· ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): δ 53.5, 55.3, 55.5, 55.6, 95.9, 98.5, 112.8, 113.6 (2), 122.1, 129.6, 130.5 (2), 132.3, 147.9, 156.3, 158.9, 160.6, 161.3.

· SM (ionspray): m/z 326 ($M+1$)⁺

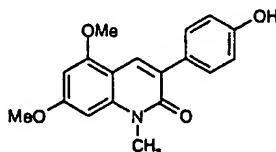
WO 00/03990

PCT/FR99/01716

17

-Anal. calculé pour $C_{19}H_{19}NO_4$: C, 70.14; H, 5.89; N, 4.30. Trouvé: C, 69.89; H, 5.81; N, 4.10.

EXEMPLE 6 : 5,7-Diméthoxy-3-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-1,2-dihydro-2-
5 **quinolinone (Composé 8)**



Sous atmosphère inerte, 408 mg (1,3 mmol) de composé 7 sont solubilisés dans 15
10 ml d'acide acétique. Une solution commerciale de HBr 48% dans l'eau (2 ml) est
additionnée goutte à goutte (réaction exothermique) au mélange réactionnel. La solution
finale est agitée à reflux pendant 5 h. Après refroidissement, la réaction est diluée par
addition d'eau, puis neutralisée avec une solution d'hydroxyde de sodium à 10% (pH= 6-
7). Le produit est extrait par du dichlorométhane (deux fois). La phase organique est
15 séchée sur $MgSO_4$, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié
par chromatographie sur colonne de silice (éluant $CH_2Cl_2/AcOEt$ 7:3) pour donner 220
mg (56%) du composé 8.

·PF 204-205°C (AcOEt)

· 1H RMN (250 MHz, $DMSO-d_6$): d 3.63 (s, 3H, NCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s,
20 3H, OCH_3), 6.46 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H_{Ar}), 6.54 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H_{Ar}), 6.76 (d, 2H, $J =$
8.5 Hz, H_{Ar}), 7.48 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 7.93 (s, 1H, H_{Ar}), 9.47 (s, 1H, OH).

· ^{13}C RMN (62.90 MHz, $DMSO-d_6$): d 30.5, 56.1, 56.5, 91.3, 93.4, 105.3, 115.2 (2),
126.5, 128.4, 129.2, 130.2 (2), 141.7, 157.4 (2), 161.4, 162.5.

·SM: m/z 312 ($M+1$)⁺

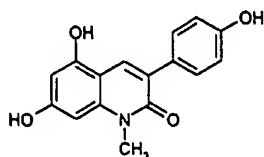
25 ·Anal. calculé pour $C_{18}H_{17}NO_4$: C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50. Trouvé: C, 69.65; H,
5.59; N, 4.60.

EXEMPLE 7 : 5,7-Dihydroxy-3-(4-hydroxyphényl)-1-méthyl-1,2-dihydro-2-
30 **quinolinone (Composé 9)**

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

18



(CRL8321)

1. **Méthode A:** Sous atmosphère inerte, 200 mg (0,61 mmol) de composé **7** sont solubilisés dans 15 ml d'acide acétique. Une solution commerciale de HBr 48% dans l'eau (1 ml) est additionnée goutte à goutte (réaction exothermique) au mélange réactionnel. La solution finale est agitée à reflux pendant 3 jours. Après refroidissement, la réaction est diluée par addition d'eau, puis neutralisée avec une solution d'hydroxyde de sodium à 10% (pH= 6-7). Le produit est extrait par du dichlorométhane (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant CH₂Cl₂/MeOH 9:1) pour donner 61 mg (35%) du composé **9**.

2. **Méthode B:** Sous atmosphère inerte, 1,0 g (3,1 mmol) de composé **7** est solubilisé dans 15 ml de dichlorométhane. A 0°C, 1,81 ml (19,0 mmol, 6 eq) de tribromure de bore sont additionnés goutte à goutte (réaction exothermique) au mélange réactionnel. La solution finale est agitée à température ambiante pendant 18 h. La réaction est hydrolysée par addition (goutte à goutte) d'eau, puis neutralisée avec une solution d'hydroxyde de sodium à 10% (pH= 6-7). Le produit est extrait par du dichlorométhane (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice (éluant CH₂Cl₂/MeOH 9:1) pour donner 688 mg (76%) du composé **9**.

• PF > 280°C (AcOEt)

• ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ 3,53 (s, 3H, CH₃), 6,25 (s, 2H, H_{Ar}), 6,76 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H_{Ar}), 7,47 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H_{Ar}), 7,92 (s, 1H, H_{Ar}), 9,42 (s, 1H, OH), 10,00 (s, 1H, OH), 10,35 (s, 1H, OH).

• ¹³C RMN (62,90 MHz, DMSO-d₆): δ 29,7, 91,8, 96,5, 103,5, 114,7 (2), 124,3, 128,4, 129,7 (3), 141,7, 155,9, 156,7, 160,6, 161,1.

• SM (ionspray): m/z 284 (M+1)⁺

• Anal. calculé pour C₁₆H₁₃NO₄: C, 67,84; H, 4,63; N, 4,94. Trouvé: C, 67,68; H, 4,46; N, 4,78.

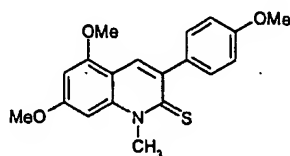
30

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

19

EXEMPLE 8 : 5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,2-dihydro-2-quinolinethione (Composé 10)

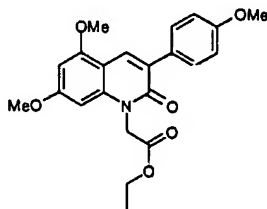


(CRL8245)

- 5 Sous atmosphère d'azote, 500 mg (1,5 mmol) de composé 7 sont solubilisés dans 30 ml de toluène. A ce mélange réactionnel est ajouté 870 mg (2,1 mmol, 1,4 eq) de réactif de Lawesson. La réaction est portée à reflux pendant 12 h. Après refroidissement, le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/EP 3:7) pour donner 376 mg (72%) du composé 10.
- 10 • PF 176-177°C (AcOEt/EP)
- IR (KBr) 1613, 1570, 1512 cm⁻¹
- ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 4,39 (s, 3H, NCH₃), 6,39 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6,56 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6,93 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7,43 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7,97 (s, 1H, H_{Ar}).
- 15 • ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): δ 39.5, 55.2, 55.6, 55.9, 91.1, 94.6, 109.9, 113.1 (2), 126.6, 130.8 (2), 134.3, 138.6, 142.7, 157.6, 158.8, 162.7, 184.5.
- SM: m/z 342 (M+1)⁺
- Anal. calculé pour C₁₉H₁₉NO₃S: C, 66.84; H, 5.61; N, 4.10. Trouvé: C, 66.70; H, 5.53; N, 4.03.

20

EXEMPLE 9 : 2-[5,7-Diméthoxy-3-(4-hydroxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinolinyl]acétate d'éthyle (Composé 11)



(CRL8314)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

20

Sous atmosphère d'azote, 1,0 g (3,2 mmol) de composé 1 est solubilisé dans 30 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C, 115 mg (4,8 mmol, 1,5 eq) de NaH, préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions à la solution réactionnelle (réaction exothermique). Une solution de bromoacétate d'éthyle
5 (0,72 ml, 6,4 mmol, 2 eq) dans 5 ml de DMF est ajoutée au milieu. La réaction est chauffée pendant 2-3 h à 90°C. Après refroidissement, de l'eau est versée sur le mélange réactionnel, puis celui-ci est agitée pendant 15 min. La solution est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur
10 colonne de silice (CH₂Cl₂/AcOEt 7:3) pour donner 890 mg (70%) de composé 11 et 318 mg (25%) de dérivé 11a.

Composé 11:

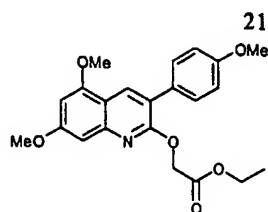
- PF 160-161°C (AcOEt/EP)
- 15 • IR (KBr) 1735, 1647, 1609 cm⁻¹
- ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 1.6 (t, 3H, J = 7.1 Hz, COOCH₂CH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.22 (q, 2H, J = 7.1 Hz, COOCH₂CH₃), 5.10 (s, 2H, CH₂CO), 6.14 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_A), 6.30 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_A), 6.94 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H_A), 7.69 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H_A), 8.18 (s, 1H, H_A).
- 20 • ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): δ 14.2, 44.8, 55.3, 55.5, 55.9, 61.6, 90.0, 92.8, 106.2, 113.5 (2), 126.6, 129.6, 130.1 (2), 131.0, 141.1, 157.8, 159.2, 161.9, 162.5, 168.4.
- SM (ionspray): m/z 398 (M+1)⁺
- Anal. calculé pour C₂₂H₂₃NO₆: C, 66.49; H, 5.83; N, 3.52. Trouvé: C, 66.60; H, 6.03; N, 3.75.
- 25

Composé 11a:**2-([5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-quinolinyloxy]acétate d'éthyle**

30

WO 00/03990

PCT/FR99/01716



• PF 95-96°C (AcOEt/EP)

• IR (KBr) ν 1754, 1622, 1516, 1265 cm^{-1}

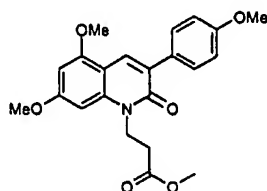
• ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): d 1.27 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3),
 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 4.24 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 5.05 (s, 2H,
 N CH_2), 6.40 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.76 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.98 (d, 2H, $J = 9.0$
 Hz, H_{Ar}), 7.68 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, H_{Ar}), 8.30 (s, 1H, H_{Ar}).

• ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): d 14.2, 55.3, 55.5, 55.7, 60.9, 62.7, 96.2, 98.6,
 113.4, 113.7 (2), 121.7, 129.2, 130.6 (2), 132.8, 147.3, 156.3, 158.8, 159.1, 161.4,
 169.5.

• SM (ionspray): m/z 398 ($\text{M}+1$)⁺

• Anal. calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C, 66.49; H, 5.83; N, 3.52. Trouvé: C, 66.63; H,
 5.90; N, 3.60.

EXEMPLE 10 : 3-[5,7-Diméthoxy-3-(4-hydroxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinolinyl]propanoate de méthyle (Composé 12)



(CRL8318)

Sous atmosphère d'azote, 1,0 g (3,2 mmol) de composé 1 est solubilisé dans 20 ml
 de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre en présence de 2,9 ml d'acrylate de méthyle
 (32,0 mmol, 10 eq). A 0°C, 2-3 gouttes de triton B sont additionnées à la solution
 réactionnelle. Le mélange est agité pendant 4 h à température ambiante. Le DMF et
 l'acrylate de méthyle sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris
 dans l'acétate d'éthyle et lavé deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue est

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

22

séchée sur MgSO_4 , puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 8:2) pour donner 1,06 g (83%) du composé 12.

· PF 100-101°C (AcOEt)

5 · IR (KBr) 1725, 1638 cm^{-1}

· ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 2.78 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 3.68 (s, 3H, COOCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 6H, OCH_3), 4.57 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 6.26 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.46 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.92 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7.66 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 8.11 (s, 1H, H_{Ar}).

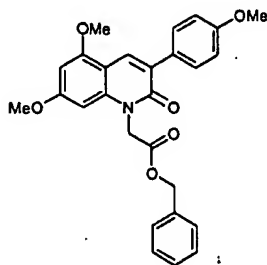
10 · ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): δ 31.9, 39.1, 51.8, 55.2, 55.5, 55.7, 89.8, 92.6, 106.2, 113.4 (2), 126.5, 129.5, 129.9 (2), 130.3, 140.5, 157.6, 159.0, 161.7, 162.4, 172.0.

· SM (ionspray): m/z 398 ($\text{M}+1$)⁺

· Anal. calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C, 66.49; H, 5.83; N, 3.52. Trouvé: C, 66.55; H,

15 5.70; N, 3.50.

EXEMPLE 11 : 2-[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinoliny]acétate de benzyle (Composé 13)



20

Sous atmosphère d'azote, 300 mg (0.96 mmol) de composé 1 sont solubilisés dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C, 35 mg (1.40 mmol, 1.5 eq) de NaH, préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions à la solution réactionnelle (réaction exothermique). Une solution de bromoacétate de benzyle (0.31 ml, 1.90 mmol, 2 eq) diluée dans 5 ml de DMF est ajoutée au milieu. La réaction est chauffée pendant 2 h à 90°C. Après refroidissement, de l'eau est versée sur le mélange réactionnel, puis ce dernier est agitée pendant 15 min. La solution est extraite par du dichlorométhane (deux fois). La phase organique est

25

30 séchée sur MgSO_4 , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

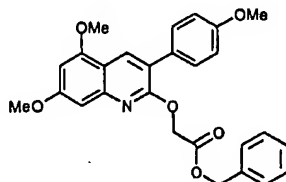
23

par chromatographie sur colonne de silice (éluant CH₂Cl₂) pour donner 317 mg (72%) de composé **13** et 88 mg (20%) de dérivé **13a**.

Composé 13:

- 5 · PF 199-200°C (lavage Et₂O)
 · IR (KBr) 1748, 1642, 1617 cm⁻¹
 · ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): d 3,68 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 5.16 (s, 2H, CH₂), 5.21 (s, 2H, CH₂), 6.03 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.27 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.94 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.25-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 7.68 (d, 2H, J =
10 7.5 Hz, H_{Ar}), 8.17 (s, 1H, H_{Ar}).
 · ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): d 44.7, 55.3, 55.4, 55.8, 67.1, 89.8, 93.0, 106.2, 113.5 (2), 126.5, 128.3 (2), 128.4, 128.5 (2), 129.5, 130.1 (2), 131.1, 135.3, 141.0, 157.8, 159.2, 161.8, 162.4, 168.3.
 · SM (ionspray): m/z 460 (M+1)⁺

15

Composé 13a:**2-([5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-quinolinyloxy)acétate de benzyle**

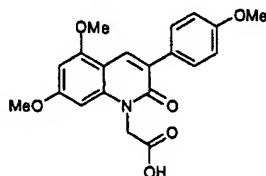
- 20 · PF 114-115°C (éther)
 · IR (KBr) n 1761, 1621, 1517 cm⁻¹
 · ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): d 3,87 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 5.17 (s, 2H, OCH₂), 5.27 (s, 2H, OCH₂), 6.44 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.76 (d, 2H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.00 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.26-7.38 (m, 5H, H_{Ar}), 7.71 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.36 (s, 1H, H_{Ar}).
25 · ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): d 55.2, 55.4, 55.5, 62.6, 66.4, 96.2, 98.5, 113.4, 113.6 (2), 121.6, 128.0 (2), 128.4 (3), 129.0, 130.5 (2), 132.7, 135.6, 147.2, 156.1, 158.6, 159.0, 161.3, 169.3.
 · SM (ionspray): m/z 460 (M+1)⁺

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

24

EXEMPLE 12 : Acide 2-[5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinoliny]acétique (Composé 14)



(CRL8317)

5

Dans un ballon, 1,0 g (2,2 mmol) d'ester benzylique **13** est solubilisé dans le dioxane (30 ml). Le palladium sur charbon à 10% (100 mg) est additionné à la solution réactionnelle. La réaction de débenzylation est effectuée au moyen d'un appareil de Parr sous 40 psi d'hydrogène à température ambiante pendant 4 h. Le milieu réactionnel est filtré sur célite et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le produit cristallin obtenu est lavé par de l'éther pour donner 764 mg (95%) du composé **14**.

• PF 179-180°C (lavage Et₂O)

• IR (KBr) 1732, 1614, 1583 cm⁻¹

15 • ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 5.02 (s, 2H, CH₂), 6.46 (s, 1H, H_{Ar}), 6.47 (s, 1H, H_{Ar}), 6.93 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H_{Ar}), 7.62 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H_{Ar}), 8.03 (s, 1H, H_{Ar}).

• ¹³C RMN (62.90 MHz, DMSO-d₆): δ 44.9, 55.5, 56.1, 56.6, 91.3, 93.3, 105.3, 113.8 (2), 125.7, 129.4, 130.1 (2), 130.4, 141.3, 157.6, 159.1, 161.3, 162.8, 170.1.

20 • SM (ionspray): m/z 370 (M+1)⁺

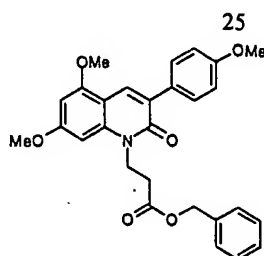
• Anal. calculé pour C₂₀H₁₉NO₆: C, 65.03; H, 5.18; N, 3.79. Trouvé: C, 65.00; H, 5.25; N, 3.85.

EXEMPLE 13 : 3-[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinoliny]propanoate de benzyle (Composé 15)

25

WO 00/03990

PCT/FR99/01716



Sous atmosphère d'azote, 150 mg (0,48 mmol) de composé 1 sont solubilisés dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre en présence de 782 mg (4,8 mmol, 10 eq) d'acrylate de benzyle. A 0°C, 2-3 gouttes de triton B sont additionnées à la solution réactionnelle. La solution est agitée pendant 18 h à température ambiante. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/EP 4:6) pour donner 200 mg (88%) du composé 15.

• PF 124-125°C (Et₂O/EP)

• IR (KBr) 1731, 1635, 1600 cm⁻¹

• ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 2.86 (t, 2H, J = 8.0 Hz, COCH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.63 (t, 2H, J = 8.0 Hz, NCH₂), 5.14 (s, 2H, CH₂Ph), 6.29 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.49 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.94 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.30-7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 7.68 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H_{Ar}), 8.13 (s, 1H, H_{Ar}).

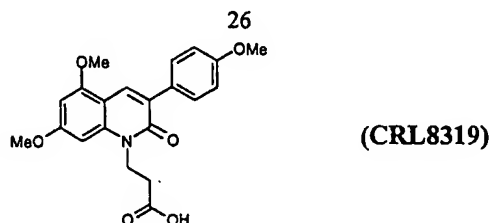
• ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): δ 32.2, 39.1, 55.2, 55.4, 55.7, 66.5, 89.7, 92.6, 106.2, 113.4 (2), 126.5, 128.1 (2), 128.2, 128.4 (2), 129.5, 129.9 (2), 130.4, 135.5, 140.5, 157.6, 159.0, 161.7, 162.4, 171.3.

SM (ionspray): m/z 474 (M+1)⁺

EXEMPLE 14 : Acide 3-[5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinolinyl]propanoïque (Composé 16)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716



Dans un ballon, 1,0 g (2,1 mmol) d'ester benzyle 15 est solubilisé dans le dioxane (30 ml). Le palladium sur charbon à 10% (100 mg) est additionné à la solution réactionnelle. La réaction de débenzylation est effectuée au moyen d'un appareil de Parr
5 sous 40 psi d'hydrogène pendant 48 h. Le milieu réactionnel est filtré sur célite et le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner, après lavage à l'éther, 780 mg (97%) du composé 16.

· PF 194-195°C (lavage Et₂O)

· IR (KBr) 1724, 1637, 1612, 1604 cm⁻¹

10 · ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): d 2.60 (t, 2H, J = 7.5 Hz, COCH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.48 (t, 2H, J = 7.5 Hz, NCH₂), 6.48 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H_{Ar}), 6.62 (s large, 1H, H_{Ar}), 6.95 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.62 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Ar}), 8.00 (s, 1H, H_{Ar}).

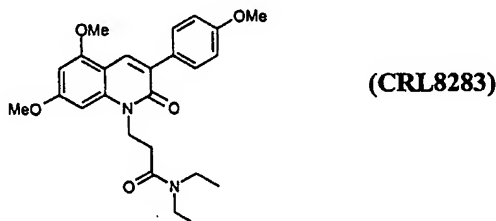
15 · ¹³C RMN (62.90 MHz, DMSO-d₆): d: 32.0, 38.9, 55.1, 55.7, 56.1, 90.6, 93.0, 105.0, 113.3 (2), 125.6, 129.3, 129.5, 129.8 (2), 140.5, 157.2, 158.7, 160.6, 162.4, 172.5.

· SM: m/z 384 (M+1)⁺

· Anal. calculé pour C₂₁H₂₁NO₆: C, 65.79; H, 5.52; N, 3.65. Trouvé: C, 65.60; H, 5.51; N, 3.70.

20

EXEMPLE 15 : *N,N*-Diéthyl-3-[5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinoliny]propanamide (Composé 17)



25

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

27

Sous atmosphère d'azote, 1,0 g (2,6 mmol) de composé **16** est solubilisé dans 25 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C, 353 mg (2,6 mmol) d'hydroxybenzotriazole et 540 mg (2,6 mmol) de cyclohexylcarbodiimide sont additionnés à la solution réactionnelle. La réaction est agitée 10 minutes à 0°C, avant
5 d'ajouter 0,26 ml (2,6 mmol) de diéthylamine. La solution finale est agitée 2 h à 0°C, puis 24 h à température ambiante. La dicyclohexylurée est éliminée par filtration. Le filtrat est extrait par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique recueillie est lavée plusieurs fois à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice
10 (CH₂Cl₂/AcOEt 7:3) pour donner 680 mg (60%) du composé **17**.

• PF 137-138°C (lavage AcOEt)

• IR (KBr) 1636, 1617 cm⁻¹

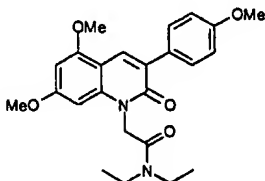
• ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 1.07-1.21 (m, 6H, CH₃), 2.78 (t, 2H, J = 8.0 Hz, COCH₂), 3.30 (q, 2H, J = 7.0 Hz, NCH₂), 3.39 (q, 2H, J = 7.0 Hz, NCH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 4.65 (t, 2H, J = 8.0 Hz, NCH₂), 6.29
15 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.73 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.94 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.67 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H_{Ar}), 8.15 (s, 1H, H_{Ar}).

• ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): δ; 13.1, 14.4, 31.0, 40.1, 40.5, 42.2, 55.3, 55.8 (2), 89.9, 93.1, 106.3, 113.5 (2), 126.6, 129.7, 130.0 (2), 130.5, 140.9, 157.6, 159.1,
20 162.1, 162.6, 169.9.

SM (ionspray): m/z 439 (M+1)⁺

• Anal. calculé pour C₂₅H₃₀N₂O₅: C, 68.47; H, 6.90; N, 6.39. Trouvé: C, 68.27; H, 6.80; N, 6.40.

25 **EXEMPLE 16** : *N,N*-Diéthyl-2-[5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinoliny]acétamide (Composé **18**)



(CRL8315)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

28

Sous atmosphère d'azote, 1,0 g (3,2 mmol) de composé 1 est solubilisé dans 30 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C, 115 mg (4,8 mmol, 1,5 eq) de NaH, préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions à la solution réactionnelle (réaction exothermique). Une solution de 2-chloro-*N,N*-diéthylacétamide (0,88 ml, 6,4 mmol, 2 eq) diluée dans 5 ml de DMF est ajoutée au milieu. La réaction est chauffée pendant 3 h à 90°C. Après refroidissement, de l'eau est versée sur le mélange réactionnel. La solution réactionnelle est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique obtenue est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/AcOEt 7:3) pour donner 820 mg (61%) de composé 18 et 408 mg (30%) de dérivé 18a.

Composé 18:

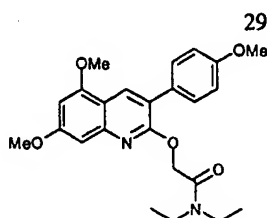
- PF 178-179°C (AcOEt)
- IR (KBr) 1642, 1617, 1601 cm⁻¹
- ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 1.10-1.23 (m, 6H, CH₃), 3.38-3.49 (m, 4H, CH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 5.17 (s, 2H, NCH₂CO), 6.28 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.34 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.93 (d, 2H, J = 7.0 Hz, H_{Ar}), 7.66 (d, 2H, J = 7.0 Hz, H_{Ar}), 8.17 (s, 1H, H_{Ar}).
- ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): δ 13.0, 14.2, 40.9, 41.6, 45.3, 55.3, 55.5, 55.8, 90.8, 92.8, 106.3, 113.4 (2), 126.6, 129.9, 130.1 (2), 131.0, 141.7, 157.6, 159.0, 161.9, 162.3, 166.3.
- SM (ionspray): m/z 425 (M+1)⁺
- Anal. calculé pour C₂₄H₂₈N₂O₅: C, 67.91; H, 6.65; N, 6.60. Trouvé: C, 67.62; H, 6.44; N, 6.50.

Composé 18a:

***N,N*-Diéthyl-2-([5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-quinolinyl]oxy)acetamide (18a)**

WO 00/03990

PCT/FR99/01716



• PF 146-147°C (AcOEt/EP)

• IR (KBr) ν 1654, 1624, 1517 cm^{-1}

5 • ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): d 1.14 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.28 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 3.36-3.47 (m, 4H, NCH_2), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 5.17 (s, 2H, NCH_2), 6.38 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.73 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.97 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, H_{Ar}), 7.75 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, H_{Ar}), 8.28 (s, 1H, H_{Ar}).

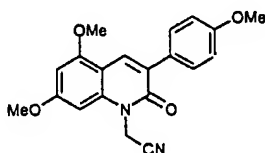
10 • ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): d 12.9, 14.2, 40.2, 55.2, 55.4, 55.6, 63.0, 95.8, 98.4, 113.3, 113.5 (2), 121.9, 129.2, 130.6 (2), 132.5, 147.3, 156.2, 158.9, 161.1, 167.3.

• SM (ionspray): m/z 425 ($\text{M}+1$)⁺

• Anal. calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 67.91; H, 6.65; N, 6.60. Trouvé: C, 67.85; H, 6.70; N, 6.51.

15

EXEMPLE 17 : [5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinollnyl]acetonitrile (Composé 19)



(CRL8255)

20

Sous atmosphère d'azote, 1,0 g (3,2 mmol) de composé 1 est solubilisé dans 30 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C, 115 mg (4,8 mmol, 1,5 eq) de NaH, préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions à la solution réactionnelle (réaction exothermique). Une solution de bromoacetonitrile (0,45

WO 00/03990

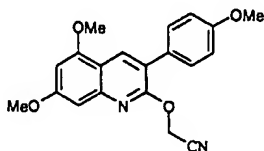
PCT/FR99/01716

30

ml, 6,4 mmol, 2 eq) diluée dans 5 ml de DMF est ajoutée au milieu. La réaction est chauffée pendant 3 h à 90°C. Après refroidissement, de l'eau est versée sur le mélange réactionnel. La solution réactionnelle est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 7:3) pour
5 donner 683 mg (61%) de composé 19 et 336 mg (30%) de dérivé 19a.

Composé 19:

- PF 208-209°C (AcOEt)
- 10 · IR (KBr) 2216, 1660, 1607 cm^{-1}
- ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): d 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 5.29 (s, 2H, CH_2), 6.36 (s, 2H, H_{Ar}), 6.95 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7.65 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 8.17 (s, 1H, H_{Ar}).
- ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): d 30.4, 55.3, 55.8, 56.0, 90.0, 93.5, 106.2, 113.6 (2),
15 114.8, 126.3, 129.0, 130.0 (2), 131.7, 139.8, 158.1, 159.4, 161.1, 163.0.
- SM (ionspray): m/z 351 ($\text{M}+1$)⁺
- Anal. calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00. Trouvé: C, 68.30; H, 5.00; N, 7.90.

20 **Composé 19a:****2-([5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-quinolinyloxy]acetonitrile (Composé 19a)**

25

- PF 149-150°C (éther)
- IR (KBr) n 1623, 1586, 1516, 1265 cm^{-1}
- ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): d 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 6H, OCH_3), 5.17 (s, 2H, OCH_2), 6.45 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.87 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 7.99 (d, 2H, $J = 9.0$
30 Hz, H_{Ar}), 7.54 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, H_{Ar}), 8.34 (s, 1H, H_{Ar}).

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

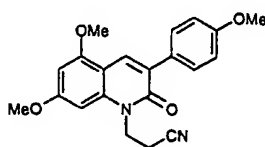
31

· ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): d 50.1, 55.3, 55.6, 55.7, 96.9, 98.6, 113.8 (2), 113.9, 116.1, 121.3, 128.4, 130.5 (2), 133.5, 147.1, 156.3, 157.2, 129.3, 161.8.

· SM (ionspray): m/z 351 ($\text{M}+1$)⁺

· Anal. calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00. Trouvé: C, 68.42; H, 5.03; N, 7.88.

EXEMPLE 18 : 3-[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinolinyl]propanenitrile (Composé 20)



(CRL8247)

Sous atmosphère d'azote, 500 mg (1,6 mmol) de composé 1 et 0,8 ml (12 mmol) d'acrylonitrile sont solubilisés dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C, 2 gouttes de triton B sont additionnées à la solution réactionnelle. La réaction est suivie par plaque CCM. En fin de réaction, les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle et lavé plusieurs fois par de l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 7:3) pour donner 365 mg (63%) du composé 20.

· PF 156-157°C (AcOEt/EP)

· IR (KBr) 2241, 1639 cm^{-1}

· ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): d 2.88 (t, 2H, $\text{J} = 7.1$ Hz, CH_2CN), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.59 (t, 2H, $\text{J} = 7.1$ Hz, NCH_2), 6.33 (d, 1H, $\text{J} = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 6.45 (d, 1H, $\text{J} = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 6.95 (d, 2H, $\text{J} = 9.0$ Hz, H_{Ar}), 7.66 (d, 2H, $\text{J} = 9.0$ Hz, H_{Ar}), 8.17 (s, 1H, H_{Ar}).

· ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): d; 15.9, 39.4, 55.3, 55.7, 55.9, 89.9, 93.0, 106.4, 113.6 (2), 117.7, 126.6, 129.2, 130.0 (2), 131.1, 140.5, 158.0, 159.3, 161.8, 162.7.

· SM (ionspray): m/z 365 ($\text{M}+1$)⁺

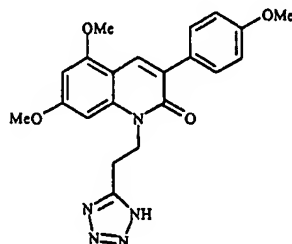
· Anal. calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 69.22; H, 5.53; N, 7.69. Trouvé: C, 69.40; H, 5.40; N, 7.80.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

32

EXEMPLE 19 : 1-[2-(1*H*-1,2,3,4-Tétrazol-5-yl)éthyl]-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinone (Composé 21)



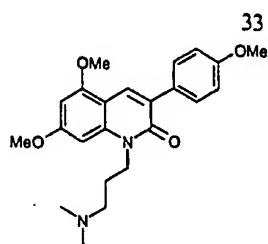
(CRL8256)

- 5 Sous atmosphère d'argon, 350 mg (0.90 mmol) de composé 20 et 0,42 ml (1,53 mmol) d'azoture de tributylétain sont solubilisés dans 20 ml de toluène anhydre. La solution réactionnelle est agitée à 105°C pendant 65 h. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) pour donner 333 mg (85%) du composé 21.
- 10 • PF 234-235°C (lavage Et₂O)
- IR (KBr) 1618, 1594 cm⁻¹
- ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ 3.33 (t, 2H, J = 6.0 Hz, CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.67 (t, 2H, J = 6.0 Hz, CH₂), 6.48 (s, 1H, H_{Ar}), 6.52 (s, 1H, H_{Ar}), 6.96 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H_{Ar}), 7.59 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H_{Ar}), 8.01
- 15 (s, 1H, H_{Ar}).
- ¹³C RMN (62.90 MHz, DMSO-d₆): δ 21.4, 40.8, 55.1, 55.6, 56.1, 90.4, 93.0, 105.0, 113.3 (2), 125.5, 129.3, 129.6, 129.7 (2), 140.4, 153.7, 157.2, 158.7, 160.7, 162.4.
- SM (ionspray): m/z 408 (M+1)⁺
- Anal. calculé pour C₂₁H₂₀N₅O₄: C, 61.91; H, 5.20; N, 17.19. Trouvé: C, 62.00; H,
- 20 5.19; N, 17.30.

EXEMPLE 20 : 1-[3-(Diméthylamino)propyl]-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinone (Composé 22)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716



(CRL8254)

Sous atmosphère d'azote, 1,0 g (3,2 mmol) de composé 1 est solubilisé dans 20 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C, 115 mg de NaH (4,8 mmol, 1,5 eq),
5 préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions à la solution réactionnelle (réaction exothermique). Une solution de chlorure de 3-diméthylaminopropyle (777 mg, 7,3 mmol, 2,25 eq) dans 5 ml de DMF est ajoutée au milieu. La réaction est chauffée pendant 2-3 h à 90°C. Après refroidissement, de l'eau est versée sur le mélange réactionnel, puis ce dernier est agitée pendant 15 min. La
10 solution est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Et₂O/MeOH 8:2, puis CH₂Cl₂/MeOH 9:1) pour donner 887 mg (70%) de composé 22 et 317 mg (25%) de dérivé 22a.

15 **Composé 22:**· PF 94-95°C (lavage Et₂O)· IR (KBr) 1635, 1617, 1598 cm⁻¹

· ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): d 1.91-2.04 (m, 2H, CH₂), 2.28 (s, 6H, CH₃), 2.46 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃),
20 4.36 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH₂), 6.29 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.54 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.94 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.68 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Ar}), 8.13 (s, 1H, H_{Ar}).

· ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): d 25.5, 41.8, 45.6 (2), 55.4, 55.5, 55.8, 57.1, 90.3, 92.6, 106.4, 113.5 (2), 126.9, 130.0, 130.1 (2), 130.3, 141.1, 157.6, 159.1, 162.0, 162.3.

25 · SM: m/z 397 (M+1)⁺

· Anal. calculé pour C₂₃H₂₈N₂O₄: C, 69.68; H, 7.12; N, 7.07. Trouvé: C, 69.40; H, 6.97; N, 7.15.

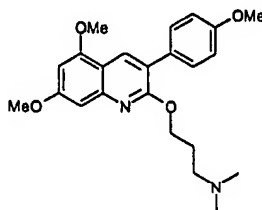
Composé 22a:

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

34

***N,N*-Diméthyl-2-[5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-quinolyl]oxy-1-propanamine (Composé 22a)**



5

· PF 54-55°C (éther)

· IR (KBr) ν 1621, 1584, 1515 cm^{-1}

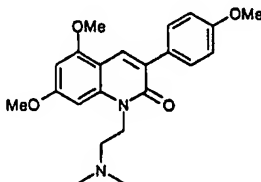
· ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): d 1.96-2.07 (m, 2H, CH_2), 2.26 (s, 6H, NCH_3), 2.47 (t, 2H, $\text{J} = 6.5$ Hz, NCH_2), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 6H, OCH_3), 4.53 (t, 2H, $\text{J} = 6.5$ Hz, OCH_2), 6.39 (d, 1H, $\text{J} = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 6.82 (d, 1H, $\text{J} = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 6.96 (d, 2H, $\text{J} = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7.57 (d, 2H, $\text{J} = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 8.26 (s, 1H, H_{Ar}).

· ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): d 27.0, 45.4 (2), 55.2, 55.5 (2), 56.6, 64.2, 95.8, 98.5, 112.7, 113.4 (2), 121.9, 129.6, 130.5 (2), 132.1, 147.9, 156.2, 158.8, 160.2, 161.2.

· SM (ionspray): m/z 397 ($\text{M}+1$) $^+$

· Anal. calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 69.68; H, 7.12; N, 7.07. Trouvé: C, 69.53; H, 6.92; N, 7.16.

20 **EXEMPLE 21 : 1-[2-(Diméthylamino)éthyl]-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinone (Composé 23)**



(CRL8316)

WO 00/03990

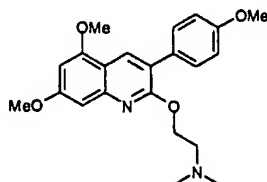
PCT/FR99/01716

35

Sous atmosphère d'azote, 250 mg (0,8 mmol) de composé 1 sont solubilisés dans 15 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C, 29 mg (1,2 mmol, 1,5 eq) de NaH, préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions à la solution réactionnelle (réaction exothermique). Une solution de chlorure de 2-diméthylaminoéthyle (230 mg, 2,5 mmol, 3 eq) dans 5 ml de DMF est ajoutée au milieu. La réaction est chauffée pendant 2-3 h à 90°C. Après refroidissement, de l'eau est versée sur le mélange réactionnel, puis ce dernier est agité pendant 15 min. La solution est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Et₂O/AcOEt 3:7, puis CH₂Cl₂/MeOH 9:1) pour donner 205 mg (67%) de composé 23 et 92 mg (30%) de dérivé 23a.

Composé 23:

- PF 113-114°C (lavage Et₂O)
- IR (KBr) 1645, 1617, 1604 cm⁻¹
- ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 2.39 (s, 6H, CH₃), 2.65 (t, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.44 (t, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂), 6.28 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.49 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.94 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.67 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Ar}), 8.12 (s, 1H, H_{Ar}).
- ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): δ 41.6, 45.8 (2), 55.3, 55.6, 55.8 (2), 90.1, 92.7, 106.4, 113.5 (2), 126.9, 129.8, 130.1 (2), 130.4, 141.1, 157.7, 159.1, 161.9, 162.4.
- SM (ionspray): m/z 383 (M+1)⁺
- Anal. calculé pour C₂₂H₂₆N₂O₄: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32. Trouvé: C, 69.37; H, 6.98; N, 7.51.

Composé 23a:***N,N*-Dimethyl-2-[5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-quinolyl]oxy-1-éthanamine**

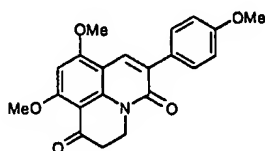
WO 00/03990

PCT/FR99/01716

36

- PF 49-50°C (lavage éther)
- IR (KBr) ν 1621, 1584, 1515 cm^{-1}
- ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): d 2.31 (s, 6H, NCH_3), 2.77 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, NCH_2), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 6H, OCH_3), 4.62 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, OCH_2), 6.39 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.81 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.94 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7.58 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 8.25 (s, 1H, H_{Ar}).
- ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): d 45.7 (2), 55.3, 55.5 (2), 57.8, 63.8, 95.9, 98.5, 112.9, 113.4 (2), 122.0, 129.5, 130.6 (2), 132.3, 147.8, 156.3, 158.9, 160.0, 161.3.
- SM (ionspray): m/z 383 ($\text{M}+1$)⁺
- Anal. calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_4$: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32. Trouvé: C, 69.30; H, 6.70; N, 7.29.

EXEMPLE 22 : 8,10-Diméthoxy-6-(4-méthoxyphényl)-2,3-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-1,5-dione (Composé 24)



(CRL8285)

Sous atmosphère d'azote, 63 mg de P_2O_5 et 500 mg de PPA sont introduits dans un ballon puis le mélange est agité pendant 1 h à 120°C. Le composé 16 (100 mg, 0,26 mmol) est additionné, puis la réaction est agitée pendant 45 min à 120°C. Après refroidissement, une solution de soude 2N est additionnée jusqu'à l'obtention d'un pH= 6-7. Le produit brut est extrait par le CH_2Cl_2 . (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2) pour donner 62 mg (65%) du composé 24.

- PF 240-241°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EP}$)
- IR (KBr) 1678, 1649, 1634 cm^{-1}
- ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): d 2.83 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, COCH_2), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (s, 6H, OCH_3), 4.54 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, NCH_2), 6.32 (s, 1H, H_{Ar}), 6.96 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}), 7.68 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}), 8.12 (s, 1H, H_{Ar}).

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

37

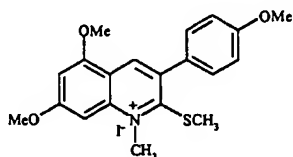
. ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): d 37.6, 40.3, 55.3, 56.1, 56.5, 88.9, 103.5, 104.8, 113.6 (2), 127.6, 129.0, 129.8, 130.0 (2), 142.9, 159.4, 161.6, 161.7, 163.7, 190.3.

. SM (ionspray): m/z 366 ($\text{M}+1$)⁺

. Anal. calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: C, 69.03; H, 5.24; N, 3.83. Trouvé: C, 68.80; H, 5.34; N, 4.00.

EXEMPLE 23 :

a) Iodure de 5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-2-(méthylsulfanyl)quinolium (Composé 25)



Sous atmosphère d'azote, 682 mg (2.0 mmol) de composé 10 sont solubilisés dans 30 ml de THF anhydre. A température ambiante, 3,5 ml d'iodure de méthyle (56 mmol, 28 eq) dilués dans 5 ml de THF sont additionnés, puis la réaction est agitée pendant 18 h sous atmosphère inerte. Le précipité observé en fin de réaction est filtré sur verre fritté (lavage avec THF) pour donner 761 mg (79%) du composé 25.

. PF 156-157°C (lavage THF)

. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): d 2.44 (s, 3H, SCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 4.28 (s, 3H, OCH_3), 5.03 (s, 3H, NCH_3), 6.70 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H_{Ar}), 7.03 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 7.37 (s large, 1H, H_{Ar}), 7.45 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 8.71 (s, 1H, H_{Ar}).

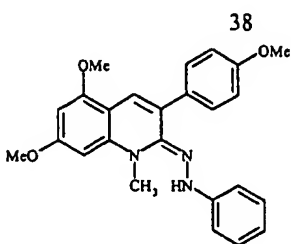
. ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): d 20.8, 46.5, 55.4, 56.7, 58.5, 92.9, 101.0, 114.4 (2), 117.6, 125.8, 128.9, 130.7 (2), 135.9, 138.8, 144.2, 157.4, 160.3, 167.7.

Ce composé est rapidement utilisé dans l'étape suivante.

b) 5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,2-dihydro-2-quinolinone-2-phénylhydrazone (Composé 26)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716



(CRL8270)

Dans un tube scellé, 200 mg (0,4 mmol) de composé **25** et 0,28 ml (2,8 mmol, 7 eq) de phénylhydrazine sont solubilisés dans 5 ml d'éthanol anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé 18 h à 90°C. Après refroidissement, l'éthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans du CH₂Cl₂, puis lavé deux fois avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris dans le méthanol où le produit final précipite. Ce dernier est isolé par filtration (lavage MeOH) pour donner 102 mg (60%) du composé **26**.

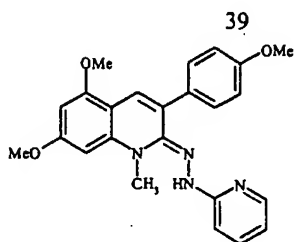
- PF 148-149°C (lavage MeOH)
- IR (KBr) 3340, 1602, 1599 cm⁻¹
- ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): d 3.58 (s, 3H, CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.04 (s, 1H, H_{Ar}), 6.14 (s, 1H, H_{Ar}), 6.48 (s large, 1H, NH), 6.56-6.67 (m, 3H, H_{Ar}), 6.94 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.11 (t, 2H, J = 7.7 Hz, H_{Ar}), 7.28 (s, 1H, H_{Ar}), 7.28-7.34 (m, 2H, H_{Ar}).
- ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): d 33.3, 55.4 (2), 55.6, 89.6 (2), 111.6, 113.8 (2), 117.8, 125.9, 128.3, 128.9 (3), 129.5 (2), 130.5, 146.2, 157.2, 159.2 (2), 162.3.
- SM (ionspray): m/z 416 (M+1)⁺
- Anal. calculé pour C₂₅H₂₅N₃O₃: C, 72.27; H, 6.06; N, 10.11. Trouvé: C, 72.01; H, 5.86; N, 10.02.

EXEMPLE 24 : 5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,2-dihydro-2-quinolinone-2-(2-pyridinyl)hydrazone (Composé **27**)

25

WO 00/03990

PCT/FR99/01716



(CRL8266)

Dans un tube scellé, 150 mg (0,31 mmol) de composé **25** et 237 mg (2,2 mmol, 7 eq) de 2-hydrazinopyridine sont solubilisés dans 5 ml d'éthanol anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé 18 h à 90°C. Après refroidissement, l'éthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans du CH₂Cl₂ puis lavé deux fois avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris dans le méthanol ou le produit final précipite. Ce dernier est filtré (lavage MeOH) pour donner 75 mg (58%) du composé orangé **27**.

- 10 · PF 182-183°C (lavage MeOH)
- IR (KBr) 3353, 1628, 1593 cm⁻¹
- ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): d 3.61 (s, 3H, NCH₃), 3.87 (s, 6H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 6.07 (s, 1H, H_{Ar}), 6.17 (s, 1H, H_{Ar}), 6.51-6.55 (m, 1H, H_{pyr}), 6.94-7.01 (m, 3H, H_{Ar} + H_{pyr}), 7.14 (s large, 1H, NH), 7.32-7.36 (m, 3H, H_{Ar}), 7.48 (t, 1H, J = 7.3 Hz, H_{pyr}), 7.91 (d, 1H, J = 4.3 Hz, H_{pyr}).
- 15 · ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): d 33.2, 55.3, 55.4, 55.6, 89.7 (2), 104.7, 105.7, 113.4, 114.1 (2), 122.9, 129.0, 129.2 (2), 130.1, 137.5, 140.7, 143.7, 147.8, 157.3, 157.4, 159.2, 162.4.
- SM (ionspray): m/z 417 (M+1)⁺
- 20 · Anal. calculé pour C₂₄H₂₄N₄O₃: C, 69.21; H, 5.81; N, 13.45. Trouvé: C, 69.50; H, 6.04; N, 13.28.

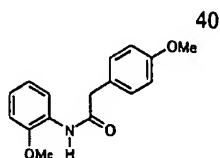
EXEMPLE 25

a) N-(2-Méthoxyphényl)-2-(4-méthoxyphényl)acétamide (Composé 30)

25

WO 00/03990

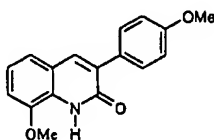
PCT/FR99/01716



Sous atmosphère d'azote, 0,46 ml (4,1 mmol) d'o-anisidine sont dilués dans du toluène (7 ml) à 0°C. Une solution de chlorure de 4-méthoxyphénylacétyle (0,63 ml, 4,1 mmol) dans 5 ml de toluène est ajoutée goutte à goutte au milieu. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h, puis le milieu est hydrolysé par une solution froide d'hydrogénocarbonate de sodium. Le système biphasique est agité vigoureusement pendant 30 min, puis la phase organique est recueillie. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans de l'éther de pétrole, cette opération entraînant la précipitation du dérivé recherché. Les cristaux, ainsi formés, sont recueillis par filtration pour donner 1,0 g (91%) du composé 30.

- PF 47-48°C (toluène)
- IR (KBr) ν 3375, 1667, 1597 cm⁻¹
- ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 3,68 (s, 2H, CH₂), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 6,79 (dd 1H, J = 1,5, 8,0 Hz, H_{Ar}), 6,89-7,03 (m, 4H, H_{Ar}), 7,25 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H_{Ar}), 7,79 (s large, 1H, NH), 8,33 (dd, 1H, J = 1,5, 8,0 Hz, H_{Ar}).
- ¹³C RMN (62,90 MHz, CDCl₃): δ 44,2, 55,3, 55,7, 109,9, 114,4 (2), 119,5, 121,0, 123,6, 126,6, 127,6, 130,7 (2), 147,8, 158,9, 169,3.
- SM (ionspray): m/z 272 (M+1)⁺

b) 8-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinone (Composé 31)



Sous atmosphère d'azote et à -30°C, 0,31 ml (4,0 mmol, 1,5 eq) de *N,N*-diméthylformamide sont additionnés goutte à goutte à 1,75 ml (19 mmol, 7,5 eq) de POCl₃. Le milieu est agité pendant 15 min à -30°C, puis 723 mg d'amide 30 (2,7 mmol)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

41

sont additionnés. Sous agitation, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, puis la réaction est chauffée à 75°C pendant 1,5 h. A la fin de la réaction, cette solution est versée sur de la glace pilée, neutralisée par une solution d'ammoniaque à 30%, puis extraite par du dichlorométhane. La phase organique est
5 séchée sur MgSO₄, puis évaporée. Le résidu obtenu est dissous dans 4,75 ml d'acide acétique glacial et 0,15 ml d'eau, puis la solution finale est chauffée à reflux pendant 3 h. L'acide acétique est évaporé. Le résidu est solubilisé dans l'eau, neutralisé par une solution d'hydroxyde de sodium à 25%, puis finalement extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le
10 résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, cette opération entraînant la précipitation du produit final. Les cristaux ainsi obtenus sont filtrés pour donner 75 mg (10%) du composé 31.

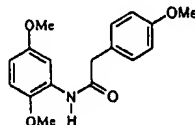
Le rendement global de la synthèse mise en œuvre pour obtenir le composé 31 est de 9%.

- 15 · PF 148-149°C (AcOEt)
- IR (KBr) ν 1652, 1625, 1606, 1541 cm⁻¹
- ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 6,99 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H_{Ar}), 7,09-7,15 (m, 2H, H_{Ar}), 7,29 (dd, 1H, J = 3,2, 6,0 Hz, H_{Ar}), 7,74 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H_{Ar}), 8,03 (s, 1H, H_{Ar}), 10,90 (s large, 1H, NH).
- 20 · ¹³C RMN (62,90 MHz, DMSO-d₆): δ 55,2, 56,0, 110,5, 113,4 (2), 119,6, 120,0, 121,8, 127,9, 128,5, 129,9 (2), 131,6, 136,4, 145,3, 159,1, 160,7.
- SM (ionspray): m/z 282 (M+1)⁺
- Anal. calculé pour C₁₇H₁₅NO₃: C, 72,58; H, 5,37; N, 4,98. Trouvé: C, 72,50; H, 5,50; N, 4,83.

25

EXEMPLE 26

a) N-(2,5-Diméthoxyphényl)-2-(4-méthoxyphényl)acétamide (Composé 32)



30 Sous atmosphère d'azote, 1,0 g (6,5 mmol) de 2,5-diméthoxyaniline est solubilisé dans du toluène (7 ml) à 0°C. Une solution de chlorure de 4-méthoxyphénylacétyle (1,0

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

42

ml, 6,5 mmol) diluée dans 5 ml de toluène est ajoutée goutte à goutte au milieu. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h, puis le milieu est hydrolysé par une solution froide d'hydrogénocarbonate de sodium. Le système biphasique est agité vigoureusement pendant 30 min, puis la phase organique est recueillie. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans un minimum d'éther de pétrole, cette opération entraînant la précipitation du produit final. Les cristaux formés sont filtrés sur verre fritté pour donner 1,83 g (93%) du composé 32.

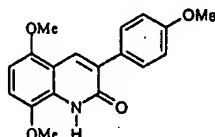
10 · PF 89-90°C (toluène)

· ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 3,67 (s, 3H, OCH_3), 3,68 (s, 2H, CH_2), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 6,53 (dd, 1H, $J = 3.0, 9.0$ Hz, H_{Ar}), 6,71 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_{Ar}), 6,92 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7,25 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7,82 (s large, 1H, NH), 8,80 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, H_{Ar}).

15 · ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): δ 44.2, 55.3, 55.7, 56.3, 105.5, 108.6, 110.9, 114.4 (2), 126.4, 128.3, 130.6 (2), 142.0, 153.9, 158.9, 169.3.

· SM (ionspray): m/z 302 ($\text{M}+1$) $^+$

20 b) 5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinone (Composé 33)



(CRL8336)

Sous atmosphère d'azote et à -30°C, 0,31 ml (4,0 mmol, 1,5 eq) de *N,N*-diméthylformamide sont additionnés goutte à goutte à 1,75 ml (20 mmol, 7,5 eq) de POCl_3 . Le milieu est agité pendant 15 min à -30°C, puis 813 mg d'amide 32 (2,7 mmol) sont additionnés. Sous agitation, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, puis la réaction est chauffée à 75°C pendant 1,5 h. Une fois ce laps de temps écoulé, la solution est versée sur de la glace pilée, neutralisée par une solution d'ammoniaque à 30%, puis extraite par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée. Le résidu obtenu est repris dans 4,75 ml d'acide acétique glacial et 0,15 ml d'eau, puis la solution finale est chauffée à reflux pendant 3 h.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

43

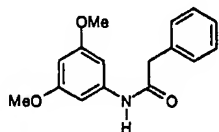
L'acide acétique est évaporé. Le résidu est solubilisé dans l'eau, neutralisé par une solution d'hydroxyde de sodium à 25%, puis finalement extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, cette opération entraînant la précipitation du composé final. Les cristaux ainsi obtenus sont filtrés pour donner 378 mg (45%) du composé 33.

Le rendement global de la synthèse chimique pour obtenir le composé 33 est de 42%.

- PF 186-187°C (AcOEt)
- IR (KBr) ν 1639, 1571, 1515 cm^{-1}
- ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 3,85 (s, 3H, OCH_3), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 6,49 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H_{Ar}), 6,84 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H_{Ar}), 6,97 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7,74 (d, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 8,19 (s, 1H, H_{Ar}), 9,25 (s large, 1H, NH).
- ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): δ 55.2, 55.8, 56.2, 101.1, 109.7, 111.4, 113.6 (2), 128.7, 128.8, 130.0 (2), 131.4, 131.7, 139.4, 149.8, 159.5, 161.3.
- SM (ionspray): m/z 312 ($\text{M}+1$)⁺
- Anal. calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50. Trouvé: C, 69.71; H, 5.59; N, 4.70.

EXEMPLE 27 : 5,7-Diméthoxy-3-phényl-1,2-dihydro-2-quinolinone (Composé 34)

a) N-(3,5-Diméthoxyphényl)-2-phénylacétamide (Composé 35)



- Sous atmosphère d'azote, 1,0 g (6,5 mmol) de 3,5-diméthoxyaniline sont solubilisés dans du toluène (14 ml) à 0°C. Une solution de chlorure de phénylacétyle (0,86 ml, 6,5 mmol) dans 10 ml de toluène est ajoutée goutte à goutte au milieu. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h, puis le milieu est hydrolysé par une solution froide d'hydrogencarbonate de sodium. Le système biphasique est agité vigoureusement pendant 30 min, puis la phase organique est recueillie. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

44

séchée sur MgSO_4 , puis évaporée. Le résidu obtenu est cristallisé dans le toluène pour conduire à 1,55 g (87%) du composé 35.

• PF 109-111°C (toluène)

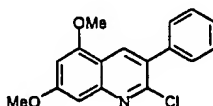
• IR (KBr) ν 3286, 1657, 1616 cm^{-1}

5 • ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 3.70 (s, 2H, CH_2), 3.74 (s, 6H, OCH_3), 6.21 (t, 1H, $J = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 6.66 (d, 2H, $J = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 7.09 (s large, 1H, NH), 7.30-7.40 (m, 5H, H_{Ar}).

• ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): δ 44.9, 55.4 (2), 96.8, 97.9 (2), 127.7, 129.2 (2), 129.5 (2), 134.3, 139.4, 161.0 (2), 169.1.

10 • SM (ionspray): 272 ($\text{M}+1$)⁺

b) 2-Chloro-5,7-diméthoxy-3-phényl-1,2-dihydroquinoline (Composé 36)



15

Sous atmosphère d'azote et à -30°C, 0,64 ml (8,3 mmol, 1,5 eq) de *N,N*-diméthylformamide sont additionnés goutte à goutte à 3,8 ml (41,0 mmol, 7,5 eq) de POCl_3 . Le milieu est agité pendant 15 min à -30°C, puis 1,5 g d'amide 35 (5,5 mmol) sont additionnés. Sous agitation, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, puis la réaction est chauffée à 75°C pendant 2,5 h. A la fin de la réaction, cette solution est versée sur de la glace pilée, neutralisée par une solution d'ammoniaque à 30%, puis extraite par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: AcOEt/EP 3:7) pour donner 800 mg (49%) du composé 36.

25 • PF 148-150°C

• ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 3.93 (s, 6H, OCH_3), 6.51 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 6.97 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 7.40-7.54 (m, 5H, H_{Ar}), 8.36 (s, 1H, H_{Ar}).

• ^{13}C RMN (62.9 MHz, CDCl_3): δ 55.6, 55.8, 98.6, 98.8, 115.6, 127.9, 128.1 (2), 129.7 (2), 131.2, 133.9, 138.1, 149.2, 150.2, 156.1, 162.3.

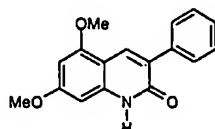
30 • SM (ionspray): m/z 301 ($\text{M}+1$)⁺, 303 ($\text{M}+3$)⁺

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

45

c) 5,7-Diméthoxy-3-phényl-1,2-dihydro-2-quinollnone (Composé 34)



I (CRL8330)

5 Sous atmosphère d'azote, 1,52 g (9,9 mmol) de 3,5-diméthoxyaniline et 2,30 g (12 mmol, 1,2 eq) d'a-formyl-phénylacétate d'éthyle sont mélangés dans un ballon. Le milieu est agité pendant 1 h à température ambiante. Une solution de polyphosphate de triméthylsilyle (PPSE), fraîchement préparée à partir de 4,56 g (0,03 mol) de P_2O_5 , 10,9 ml (0,17 mol) d'hexaméthylidisiloxane et 50 ml de 1,2-dichloroéthane, est additionnée. Le

10 mélange final est porté à 100°C pendant 2 h. Le chauffage est stoppé, puis de la glace est ajoutée au mélange réactionnel. Ce dernier est ensuite neutralisé par adjonction d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (addition par petites portions, réaction exothermique). Le produit est extrait par du dichlorométhane (grande quantité à utiliser). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis évaporée sous pression

15 réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, cette opération entraînant la précipitation du composé désiré. Le produit final est isolé par filtration sur verre fritté. Après concentration partielle du filtrat, le produit final précipite de nouveau. Le solide est de nouveau isolé par filtration, cette opération est répétée plusieurs fois. Le composé 34 (444 mg) est obtenu avec un rendement de 16%.

20 · PF 257-258°C (AcOEt)

· IR (KBr) ν 1668, 1631, 1569, 1514 cm^{-1}

· 1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6): δ 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 6.36 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 6.45 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H_{Ar}), 7.28-7.42 (m, 3H, H_{Ar}), 7.69 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, H_{Ar}), 8.00 (s, 1H, H_{Ar}), 11.81 (s large, 1H, NH).

25 · ^{13}C RMN (62.90 MHz, DMSO- d_6): δ 55.5, 56.0, 90.0, 93.1, 104.5, 126.9, 127.3, 127.9 (2), 128.4 (2), 131.4, 136.7, 140.8, 156.8, 161.4, 162.2.

· SM (ionspray): m/z 282 ($M+1$) $^+$

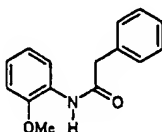
· Anal. calculé pour $C_{17}H_{15}NO_3$: C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Trouvé: C, 72.29; H, 5.20; N, 5.10.

30

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

46

EXEMPLE 28**a) N-(2-Méthoxyphényl)-2-phénylacétamide (Composé 37)**

5

Sous atmosphère d'azote, 1,37 ml (0,01 mmol) d'*o*-anisidine sont dissous dans du toluène (14 ml) à 0°C. Une solution de chlorure de phénylacétyle (1,62 ml, 0,01 mmol) dans 5 ml de toluène est ajoutée goutte à goutte au milieu. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h, puis le milieu est hydrolysé par une solution
10 froide d'hydrogénocarbonate de sodium. Le système biphasique est agité vigoureusement pendant 30 min, puis la phase organique est recueillie. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissous dans un minimum de toluène, cette opération entraînant la précipitation du produit final.
15 Après filtration sur verre fritté, 2,7 g (92%) du composé **37** sont isolés.

• PF 80-81°C (toluène) [PF 85°C; C. Yamagami *et al Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 5003-5009]

• IR (KBr) ν 3287, 1652, 1598 cm⁻¹

• ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 3.72 (s, 3H, CH₃), 3.76 (s, 2H, CH₂), 6.81 (dd, 1H, J = 8.0, 1.8 Hz, H_{Ar}), 6.91-7.05 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21-7.37 (m, 4H, H_{Ar}), 7.80 (s large, 1H, NH), 8.35 (dd, 1H, J = 8.0, 1.8 Hz, H_{Ar}).
20

• ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): δ 45.2, 55.7, 109.9, 119.5, 121.1, 123.7, 127.4, 127.6, 129.0 (2), 129.6 (2), 134.6, 147.8, 168.8.

• SM (ionspray): m/z 242 (M+1)⁺

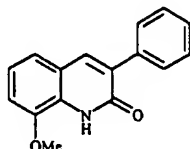
25

b) 8-Méthoxy-3-phényl-1,2-dihydro-2-quinolinone (Composé 38)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

47



(CRL8339)

Sous atmosphère d'azote et à -30°C, 1,3 ml (1,68 mmol, 1,5 eq) de *N,N*-diméthylformamide sont additionnés goutte à goutte à 7,3 ml (78 mmol, 7 eq) de POCl₃. Le milieu est agité pendant 15 min à -30°C, puis 2,7 g d'amide 37 (0,01 mmol) sont additionnés. Sous agitation, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, puis la réaction est chauffée à 75°C pendant 1,5 h. A la fin de la réaction, cette solution est versée sur de la glace pilée, neutralisée par une solution d'ammoniaque à 30%, puis extraite par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/EP 3:7) pour donner 650 mg (21%) de dérivé chloré. Après dissolution de ce dernier dans 3,8 ml d'acide acétique glacial et 0,12 ml d'eau, la solution finale est chauffée à reflux pendant 3 h. L'acide acétique est évaporé. Le résidu est solubilisé dans l'eau, neutralisé par une solution d'hydroxyde de sodium à 25%, puis finalement extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, cette opération entraînant la cristallisation du produit final. Les cristaux ainsi obtenus sont filtrés pour donner 237 mg (40%) du composé 38.

Le rendement global de la synthèse mise en oeuvre pour obtenir le composé 38 est de 8%.

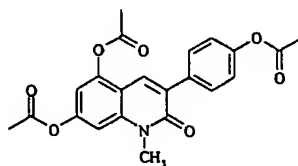
- 20 · PF 188-189°C (AcOEt)
- IR (KBr) ν 1646, 1607, 1569 cm⁻¹
- ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ 3.92 (s, 3H, OCH₃), 7.13-7.16 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.46 (m, 4H, H_{Ar}), 7.74-7.77 (m, 2H, H_{Ar}), 8.09 (s, 1H, H_{Ar}), 10.98 (s large, 1H, NH).
- ¹³C RMN (62.90 MHz, DMSO-d₆): δ 56.5, 111.3, 120.3, 120.4, 122.4, 128.3 (2), 128.4, 128.7, 129.2 (2), 132.6, 136.7, 138.2, 145.9, 161.1.
- 25 · SM (ionspray): 252 m/z (M+1)⁺
- Anal. calculé pour C₁₆H₁₃NO₂: C, 76.48; H, 5.21; N, 5.57. Trouvé: C, 76.23; H, 5.14; N, 5.70.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

48

EXEMPLE 29 : 5,7-Acétoxy-3-(4-acétoxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinone
(composé 39)

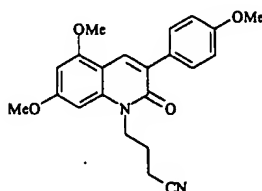


5

Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,71 mmol) de composé 9 (CRL8321) sont solubilisés dans de l'anhydride acétique et de la pyridine (8 ml, v/v) à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 h. Le milieu est hydrolysé par addition d'eau (10 ml) puis extrait par du dichlorométhane (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/CH₂Cl₂ 1:9) pour donner 220 mg (76%) du composé 39.

- . PF 206-207°C (AcOEt)
- . IR (KBr) : ν 1769, 1748, 1638, 1598, 1576, 1508 cm⁻¹
- 15 . ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃), 3.72 (s, 3H, NCH₃), 6.92 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.03 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.14 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H_{Ar}), 7.67 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H_{Ar}), 7.78 (s, 1H, H_{Ar}).
- . ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): δ 20.8, 21.0, 21.2, 30.5, 105.2, 110.2, 111.8, 121.4 (2), 129.7, 130.3 (2), 131.5, 134.2, 141.0, 148.8, 150.7, 151.9, 161.2, 168.6, 168.8,
- 20 169.6.
- . SM (ionspray): m/z 410 (M⁺+1)
- . Anal. calculé pour C₂₂H₁₈NO₇: C, 64.54; H, 4.68; N, 3.42. Trouvé: C, 64.83; H, 4.85; N, 3.57.

25 **EXEMPLE 30 : 3-[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinolinyl] butanenitrile (composé 40)**



(CRL8398)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

49

Sous atmosphère d'azote, 400 mg (1.28 mmol) de composé 1 (CRL8246) sont solubilisés dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C, 47 mg (1.92 mmol, 1,5 eq) d'hydruure de sodium, préalablement lavé dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions à la solution réactionnelle (réaction exothermique). Le 4-chlorobutyronitrile (0.23 ml, 2.57 mmol, 2 eq) et l'iodure de sodium (20 mg) sont additionnés au milieu. La réaction est chauffée pendant 3 h à 90°C. Après refroidissement et évaporation du DMF, de l'eau est versée sur le résidu. La solution aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/AcOEt 9:1) pour donner 151 mg (31%) de composé 40a et 161 mg (33%) de dérivé 40.

Composé 40:

. PF 157-158°C (AcOEt)

. IR (KBr) ν 1639, 1609, 1597, 1575, 1517 cm⁻¹

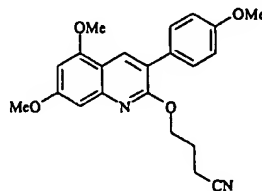
15 . ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 2.10-2.21 (m, 2H, CH₂), 2.52 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH₂CN), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.43 (t, 2H, J = 7.2 Hz, NCH₂), 6.31 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H_{Ar}), 6.42 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H_{Ar}), 6.94 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.66 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Ar}), 8.15 (s, 1H, H_{Ar}).

20 . ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): δ 15.3, 23.6, 41.8, 55.4, 55.9, 56.0, 89.6, 93.1, 106.4, 113.6 (2), 119.5, 126.7, 129.6, 130.1 (2), 130.8, 140.7, 157.9, 159.3, 161.2, 162.8.

. SM (ionspray): m/z 379 (M⁺+1)

. Anal. calculé pour C₂₂H₂₂N₂O₄: C, 69.83; H, 5.86; N, 7.40. Trouvé: C, 69.61; H, 5.97; N, 7.32.

25 **2-([5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-quinolinyloxy]butanenitrile (composé 40a)**



Composé 40a:

30 . PF 89-90°C (AcOEt)

. IR (KBr) ν 1624, 1607, 1582, 1515 cm⁻¹

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

50

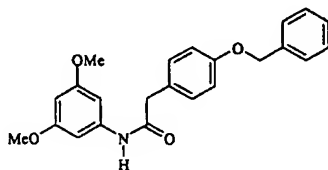
. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): d 2.12-2.22 (m, 2H, CH_2), 2.50 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 6H, OCH_3), 4.61 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 6.40 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 6.81 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 6.97 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7.53 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 8.27 (s, 1H, H_{Ar}).

5 . ^{13}C RMN (62.9 MHz, CDCl_3): d 14.6, 25.4, 55.4, 55.7, 55.8, 63.6, 96.2, 98.6, 113.1, 113.7 (2), 119.5, 122.0, 129.5, 130.5 (2), 132.8, 147.9, 156.4, 159.1, 159.7, 161.6.

. SM (ionspray): m/z 379 ($\text{M}^+ + 1$)

. Anal. calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 69.83; H, 5.86; N, 7.40. Trouvé: C, 69.99; H, 5.72; N, 7.60.

10

EXEMPLE 31:**a) N-(3,5-Diméthoxyphényl)-2-(4-benzoyloxyphényl)acétamide (composé 41)**

15

Sous atmosphère d'azote, 238 mg (1,6 mmol) de 3,5-diméthoxyaniline sont solubilisés dans du toluène (7 ml) à 0°C. Une solution de chlorure de 4-benzylphénylacétyle (0,5 ml, 1,7 mmol) dans 5 ml de toluène est ajoutée goutte à goutte
20 au milieu. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h, puis le milieu est hydrolysé par une solution froide d'hydrogénocarbonate de sodium. Le système biphasique est agité vigoureusement pendant 30 min, puis la phase organique est recueillie. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par
25 chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/EP 4:6) pour donner 300 mg (81%) du composé 41.

. PF 122-123°C (AcOEt/EP)

. IR (KBr) ν 291, 1659, 1610, 1595, 1513 cm^{-1}

30 . ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): d 3.66 (s, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 5.08 (s, 2H, CH_2), 6.21 (t, 1H, $J = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 6.65-6.66 (m, 2H, $J = 2.2$ Hz, H_{Ar}), 7.00 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7.08 (s, 1H, NH), 7.24 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7.33-7.46 (m, 5H, H_{Ar}).

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

51

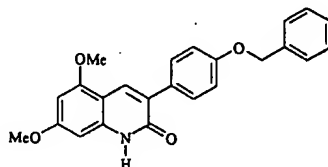
. ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): δ 44.2, 55.5 (2), 70.2, 96.9, 98.0 (2), 115.7 (2), 126.6, 127.6 (2), 128.2, 128.8 (2), 130.8 (2), 136.9, 139.6, 158.4, 161.1 (2), 169.7.

. SM (ionspray): 378 ($\text{M}^+ + 1$)

. Anal. calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 73.19; H, 6.14; N, 3.71. Trouvé: C, 72.87; H, 5.97; N, 3.85.

5

b) 5,7-Diméthoxy-3-(4-benzyloxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinone (composé 42)



10

Sous atmosphère d'azote et à -30°C , 0,31 ml (4,0 mmol, 1,5 eq) de *N,N*-diméthylformamide sont additionnés goutte à goutte à 1,75 ml (19 mmol, 7,5 eq) de POCl_3 . Le milieu est agité pendant 15 min à -30°C , puis 1,02 g d'amide 41 (2,7 mmol) sont additionnés. Sous agitation, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, puis la réaction est chauffée à 75°C pendant 1,5 h. A la fin de la réaction, cette solution est versée sur de la glace pilée, neutralisée par une solution d'ammoniaque à 30%, puis extraite par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée. Le résidu obtenu est dissous dans 4,75 ml d'acide acétique glacial et 0,15 ml d'eau, puis la solution finale est chauffée à reflux pendant 3 h.

L'acide acétique est évaporé. Le résidu est solubilisé dans l'eau, neutralisé par une solution d'hydroxyde de sodium à 25%, puis finalement extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, cette opération entraînant la précipitation du produit final. Les cristaux ainsi obtenus sont filtrés pour donner 200 mg (20%) du composé 42.

15

20

25

. PF $234\text{--}235^\circ\text{C}$ (AcOEt)

. IR (KBr): ν 1629, 1608, 1569, 1515 cm^{-1}

. ^1H RMN (250 MHz, DMSO-d_6): δ 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 5.15 (s, 2H, CH_2), 6.37 (s, 1H, H_{Ar}), 6.45 (s, 1H, H_{Ar}), 7.04 (d, 2H, $J = 8.8\text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.31-7.49 (m, 5H, H_{Ar}), 7.69 (d, 2H, $J = 7.5\text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.97 (s, 1H, H_{Ar}), 11.76 (s large, 1H, NH).

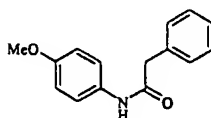
30

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

52

- . ^{13}C RMN (62.90 MHz, DMSO- d_6): d 55.4, 55.9, 69.2, 90.0, 93.0, 104.6, 114.3 (2), 126.4, 127.6 (2), 127.8, 128.4 (2) 129.2, 129.6 (2), 130.2, 137.1, 140.5, 156.6, 157.7, 161.5, 161.9.
- . SM (ionspray): m/z 388 ($M^+ + 1$)
- 5 . *Anal.* calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C, 74.40; H, 5.46; N, 3.62. Trouvé: C, 74.26; H, 5.67; N, 3.52.

EXEMPLE 32:10 **a) *N*-(4-Méthoxyphényl)-2-phénylacétamide (composé 43)**

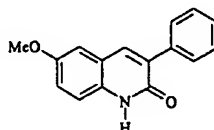
- Sous atmosphère d'azote, 1,5 g (12,0 mmol) de *p*-anisidine sont solubilisés dans du
- 15 toluène (7 ml) à 0°C. Une solution de chlorure de phénylacétyle (1,61 ml, 12,2 mmol) dans 20 ml de toluène est ajoutée goutte à goutte au milieu. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h, puis le milieu est hydrolysé par une solution froide d'hydrogénocarbonate de sodium. Le système biphasique est agité vigoureusement pendant 30 min, puis la phase organique est recueillie. La phase
- 20 aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/EP 3:7) pour donner 2,6 g (89%) du composé 43.

- . PF 118-119°C (AcOEt/EP)
- . IR (KBr): ν 3290, 1650, 1603, 1545, 1513 cm^{-1}
- 25 . ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): d 3.72 (s, 2H, CH_2), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 6.81 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, H_{Ar}), 7.00 (large s, 1H, NH), 7.28-7.43 (m, 7H, H_{Ar}).
- . ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): d δ . 44.8, 55.6, 114.2 (2), 121.9 (2), 127.7, 129.3 (2), 129.7 (2), 130.8, 134.7, 156.7, 169.1.
- . SM (ionspray): 242 ($M^+ + 1$)
- 30 . *Anal.* calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 74.67; H, 6.27; N, 5.80. Trouvé: C, 74.79; H, 6.14; N, 5.95.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

53

b) 6 Méthoxy-3-phényl-1,2-dihydro-2-quinolinone (composé 44)

Sous atmosphère d'azote et à -30°C , 0,96 ml (12,4 mmol, 1,5 eq) de *N,N*-diméthylformamide sont additionnés goutte à goutte à 5,4 ml (58 mmol, 7,5 eq) de POCl_3 . Le milieu est agité pendant 15 min à -30°C , puis 2,0 g d'amide **43** (8,3 mmol) sont additionnés. Sous agitation, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, puis la réaction est chauffée à 75°C pendant 1,5 h. A la fin de la réaction, cette solution est versée sur de la glace pilée, neutralisée par une solution d'ammoniaque à 30%, puis extraite par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée. Le résidu obtenu est dissous dans 12,2 ml d'acide acétique glacial et 0,4 ml d'eau, puis la solution finale est chauffée à reflux pendant 3 h. L'acide acétique est évaporé. Le résidu est solubilisé dans l'eau, neutralisé par une solution d'hydroxyde de sodium à 25%, puis finalement extrait avec du dichlorométhane.

La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, cette opération entraînant la précipitation du produit final. Les cristaux ainsi obtenus sont filtrés pour donner 585 mg (28%) du composé **44**.

. PF $243\text{--}244^{\circ}\text{C}$ (AcOEt)

. IR (KBr) ν 1645, 1618, 1569, 1503 cm^{-1}

. ^1H RMN (250 MHz, DMSO-d_6): δ 3.80 (s, 3H, OCH_3), 7.16 (dd, 1H, $J = 2.5, 8.9\text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.28 (d, 1H, $J = 8.9\text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.29 (d, 1H, $J = 2.5\text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.34-7.47 (m, 3H, H_{Ar}), 7.76 (d, 2H, $J = 6.8\text{ Hz}$, H_{Ar}), 8.06 (s, 1H, H_{Ar}), 11.85 (s large, 1H, NH).

. ^{13}C RMN (62.90 MHz, DMSO-d_6): δ 55.4, 109.4, 116.0, 119.5, 120.1, 127.8, 127.9 (2), 128.7 (2), 131.9, 132.9, 136.4, 137.2, 154.2, 160.6.

. SM (ionspray): m/z 252 ($\text{M}^+ + 1$)

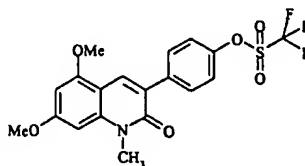
. *Anal.* calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 76.48; H, 5.21; N, 5.57. Trouvé: C, 76.16; H, 5.11; N, 5.66.

EXEMPLE 33 : 5,7-Diméthoxy-3-(4-trifluorométhanesufonylphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinone (composé 45)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

54



Sous atmosphère d'azote, 170 mg (0,55 mmol) de composé **8** sont solubilisés dans de l'anhydride triflique et de la pyridine (8 ml, v/v) à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h. Le milieu est hydrolysé par addition d'eau (10 ml) puis extrait par du dichlorométhane (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/CH₂Cl₂ 1:9) pour donner 194 mg (80%) du composé **45**.

. PF 144-145°C (AcOEt)

10 . IR (KBr): ν 1646, 1618, 1602, 1504 cm⁻¹

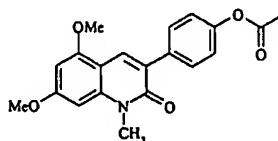
. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 3.75 (s, 3H, NCH₃), 3.94 (s, 6H, CH₃), 6.32 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 6.39 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.30 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.82 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Ar}), 8.19 (s, 1H, H_{Ar}).

. ¹³C RMN (62.90 MHz, CDCl₃): δ 30.5, 55.8, 56.0, 90.4, 93.0, 106.0, 121.0 (2), 125.3, 130.9 (3), 132.1, 138.1, 148.9, 158.0, 161.8, 163.2.

15 . SM (ionspray): m/z 444 (M⁺+1)

EXEMPLE 34 : 5,7-Diméthoxy-3-(4-acétylphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinone (composé 46)

20



Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,64 mmol) de composé **8** sont solubilisés dans de l'anhydride acétique et de la pyridine (8 ml, v/v) à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 h. Le milieu est hydrolysé par addition d'eau (10 ml) puis extrait par du dichlorométhane (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/CH₂Cl₂ 1:9) pour donner 165 mg (73%) du composé **46**.

. PF 148-149°C (AcOEt/EP)

30 . IR (KBr): ν 1751, 1639, 1601, 1508 cm⁻¹

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

55

. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): d 2.31 (s, 3H, CH_3), 3.72 (s, 3H, NCH_3), 3.90 (s, 6H, CH_3), 6.28 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 6.34 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar}), 7.13 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 7.75 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{Ar}), 8.15 (s, 1H, H_{Ar}).

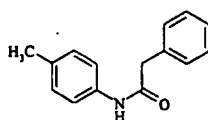
. ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): d 21.3, 30.4, 55.7, 55.9, 90.3, 92.7, 106.0, 121.1 (2),
5 126.3, 130.1 (3), 131.4, 142.1, 150.1, 157.8, 162.0, 162.7, 169.6.

. SM (ionspray): m/z 354 ($\text{M}^+ + 1$)

. Anal. calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: C, 67.98; H, 5.42; N, 3.96. Trouvé: C, 68.23; H, 5.56; N, 3.79.

10 **EXEMPLE 35:**

a) *N*-(4-Méthylphényl)-2-phénylacétamide (47)



15

Sous atmosphère d'azote, 1,0 g (9,3 mmol) de 4-méthylaniline sont solubilisés dans du toluène (10 ml) à 0°C. Une solution de chlorure de phénylacétyle (1,25 ml, 9,4 mmol) dans 20 ml de toluène est ajoutée goutte à goutte au milieu. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h, puis le milieu est hydrolysé par une solution
20 froide d'hydrogénocarbonate de sodium. Le système biphasique est agité vigoureusement pendant 30 min, puis la phase organique est recueillie. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/EP 3:7) pour donner 1,9 g (92%) du composé 47.

25 . PF 119-120°C (AcOEt)

. IR (KBr) ν 3310, 1657, 1604, 1536, 1514 cm^{-1}

. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): d 2.28 (s, 3H, CH_3), 3.70 (s, 2H, CH_2), 7.06 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 7.25-7.38 (m, 9H, H_{Ar}).

. ^{13}C RMN (62.90 MHz, CDCl_3): d 21.0, 44.9, 120.1 (2), 127.7, 129.3 (2), 129.5 (2),
30 129.6 (2), 134.2, 134.7, 135.2, 169.2.

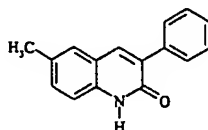
. SM (ionspray): 226 ($\text{M}^+ + 1$)

. Anal. calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$: C, 79.97; H, 6.71; N, 6.22. Trouvé: C, 80.23; H, 6.87; N, 6.11.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

56

b) 6-Méthyl-3-phényl-1,2-dihydro-2-quinolinone (48)

5 Sous atmosphère d'azote et à -30°C, 0,41 ml (5,3 mmol, 1,5 eq) de *N,N*-diméthylformamide sont additionnés goutte à goutte à 3,3 ml (25 mmol, 7 eq) de POCl₃. Le milieu est agité pendant 15 min à -30°C, puis 800 mg d'amide 47 (3,5 mmol) sont additionnés. Sous agitation, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, puis la réaction est chauffée à 75°C pendant 1,5 h. A la fin de la réaction, cette solution
10 est versée sur de la glace pilée, neutralisée par une solution d'ammoniaque à 30%, puis extraite par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée. Le résidu obtenu est dissous dans 5,4 ml d'acide acétique glacial et 0,2 ml d'eau, puis la solution finale est chauffée à reflux pendant 3 h. L'acide acétique est évaporé. Le résidu est solubilisé dans l'eau, neutralisé par une solution d'hydroxyde de
15 sodium à 25%, puis finalement extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, cette opération entraînant la précipitation du produit final. Les cristaux ainsi obtenus sont filtrés pour donner 80 mg (10%) du composé 48.

. PF 212-213°C (AcOEt)

20 . IR (KBr) : ν 1657, 1570 cm⁻¹

. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ 2.35 (s, 3H, CH₃), 7.25 (d, 1H, J = 8.5 Hz, H_{Ar}), 7.33-7.48 (m, 5H, H_{Ar}), 7.51 (s large, 1H, H_{Ar}), 7.76 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H_{Ar}), 8.02 (s, 1H, H_{Ar}), 11.87 (s large, 1H, NH).

. ¹³C RMN (62.90 MHz, DMSO-d₆): δ 20.5, 114.6, 119.5, 127.6, 127.8, 127.9 (2),
25 128.7 (2), 130.8, 131.5 (2), 136.4 (2), 137.4, 160.9.

. SM (ionspray): m/z 236 (M⁺+1)

. Anal. calculé pour C₁₆H₁₃NO: C, 81.68; H, 5.57; N, 5.95. Trouvé: C, 81.78; H, 5.39; N, 6.11.

30 On donnera ci-après des résultats d'essais pharmacologiques mettant en évidence les propriétés des composés de formule I et I a soit seuls, soit en association avec des agents cytotoxiques.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

57

1 - Interaction (stimulation ou inhibition de la prolifération) avec la génération de cellules clonogènes (test clonogénique)

Le test utilisé est celui décrit par Hamburger et al. (Science, 1977;197, 461-463) et Salmon et al. (New England J. Med., 298, 1321-1327). Une cellule est considérée
5 clonogénique si elle possède la capacité de proliférer et de donner naissance à une colonie cellulaire. Les « human tumor stem cells » ou « cellules souches tumorales humaines » sont les cellules qui sont à l'origine des cellules néoplasiques qui constituent une tumeur donnée. Ces cellules souches tumorales sont responsables des processus de récidives observables après résection chirurgicale des tumeurs primaires et sont
10 également responsables de la formation des métastases. Au niveau d'une tumeur ou d'une lignée cellulaire tumorale, ces cellules souches clonogéniques se différencient des autres cellules de la tumeur ou de la lignée cellulaire néoplasique considérée, par le fait qu'elles conservent leur capacité à proliférer en l'absence de tout support solide.

15 Dans ce test, les cellules tumorales sont mises en culture sur un support semi-solide constitué par de l'agar. Seules les cellules ne nécessitant pas de support solide pour leur croissance (c'est-à-dire les cellules très tumorigéniques appelées "anchorage-independent cells" par M.I. Dawson et al., Cancer Res. 1995 ; 55 : 4446-4451 ; également dénommées cellules clonogènes en référence à "clonal growth") sont
20 capables de se développer sur un tel support à base d'agar. En effet, sur un tel milieu, les cellules normales -qui sont à croissance en "mode adhérent" ("anchorage-dependent cells" selon la terminologie de M.I. Dawson)- comme par exemple les fibroblastes, ne survivent pas. Au sein d'une population cellulaire tumorale, cultivée sur un tel support, ce sont ces cellules clonogènes (associées à un nombre illimité de
25 divisions cellulaires et dont la prolifération est appelée par M.I. Dawson "anchorage-independent [clonal] growth") qui sont capables de croître. Le pourcentage de ces cellules clonogènes au sein d'une tumeur ou d'une lignée cellulaire varie entre 0,1% et 0,001%. Les cellules non-clonogènes (associées à un nombre limité de divisions cellulaires) ne se développent pas dans ce test car elles nécessitent un support solide
30 pour leur croissance qui doit se faire en "mode adhérent" ("anchorage-dependent [adherent] growth", selon M.I. Dawson et al., Cancer Res. 1995 ; 55 : 4446-51)."

L'influence de composés de formule (I) et (Ia) sur la croissance des colonies cellulaires obtenues en cultivant, par exemple, les lignées tumorales mammaires MCF7 et MXT et la lignée colorectale HT-29 sur le milieu de culture semi-liquide appelé "soft
35 agar" a été mesurée. Sur un tel milieu, seules les cellules clonogènes appelées par M.I. Dawson "anchorage-independent (clonal) cells" survivent et se développent. La

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

58

croissance de ces cellules en un tel mode "non adhérent" témoigne de leur degré de tumorigénicité. L'inhibition de la croissance de la taille d'une tumeur dans laquelle s'est développé un plus grand nombre de cellules clonogènes devient alors le témoin d'une activité cytotoxique renforcée.

- 5 A l'inverse, ce test peut aussi révéler qu'un composé est capable d'inhiber la génération/prolifération de cellules clonogènes, ce qui rend la tumeur moins apte à se développer, donc diminue la population de cellules tumorales.

- Les lignées cellulaires tumorales étudiées sont maintenues en culture dans des boîtes falcon de 25 cm². Elles sont ensuite trypsinisées et les cellules bien dissociées les
10 unes des autres. Le pourcentage de cellules vivantes est déterminé après coloration au bleu trypan. Une suspension cellulaire à la concentration de 5.10⁴ à 15.10⁴ cellules/ml (selon le type cellulaire considéré) est préparée dans une solution d'agar à 0,3%. Ensuite, 200 µl de cette suspension sont ensemencés dans des boîtes de pétri de 35 mm de diamètre, dans lesquelles sont déposés 3 ml d'une couche de base constituée
15 d'une solution d'agar à 0,5%. Les 200 µl de suspension cellulaire sont à leur tour recouverts par 1,8 ml d'une couche supérieure constituée d'une solution d'agar à 0,3%. Les boîtes sont ensuite placées dans un incubateur à 37° C, 5% CO₂ et 70% d'humidité jusqu'au traitement. Ce dernier est effectué environ 1 à 2 heures après l'ensemencement. Les composés à tester sont préparés à une concentration 100 fois
20 supérieure à la concentration souhaitée et 50 µl de ces solutions traitantes sont déposés sur la couche supérieure d'agar des boîtes correspondantes. Dans la présente étude, la concentration finale des produits testés est 10⁻⁵, 10⁻⁷ et 10⁻⁹ M. Les boîtes sont ensuite maintenues 21 jours dans l'incubateur. Au 21^e jour les boîtes sont traitées en déposant sur la couche supérieure 100 µl d'une solution de MTT (bromure de 3-(4,5-
25 dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolinium à 1 mg/ml préparé avec du milieu RPMI 1640 pendant 3 h à 37°C. Après ce laps de temps, les colonies cellulaires sont fixées en ajoutant 2 ml de formol par boîte. Après 24 heures de fixation, le formol est évaporé et le nombre de colonies cellulaires colorées, donc constituées de cellules métaboliquement actives, et dont la surface est supérieure à 100 µm² est déterminé, à l'aide d'un
30 microscope inversé.

- Le nombre moyen de clones de cellules clonogènes déterminé pour chaque condition expérimentale étudiée est exprimée en pourcentage par rapport au nombre moyen de clones de cellules clonogènes comptabilisé dans la condition contrôle posée égal à 100%. Ces valeurs, exprimées en pourcentage par rapport à la condition contrôle
35 pour l'ensemble des produits testés, sont consignées dans le Tableau I.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

59

TABLEAU I
TESTS CLONOGENIQUES

LIGNEES CELLULAIRES	CRL8315			CRL8316			CRL8246		
	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	10 ⁻⁹	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	10 ⁻⁹	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	10 ⁻⁹
MCF7	119,6 ± 5,6 .	127 ± 8,8 .	157,1 ± 12,2 ..	23,2 ± 1,8 ---	84 ± 5 .	83,4 ± 4,6 .	126,8 ± 9,9 .	145,7 ± 8,9 ..	139,1 ± 6,6 ..
HT-29	103,5 ± 4,5 NS	111,9 ± 5,4 NS	112,9 ± 2,4 .	50,6 ± 1,8 ---	80,1 ± 2,9 ..	101,6 ± 3,2 NS	70,9 ± 2,8 ..	103,3 ± 3,6 NS	104 ± 2,7 NS
MDT	76 ± 2,3 ..	103,9 ± 4,3 NS	102,4 ± 3,9 NS	10,8 ± 0,5 ---	89,1 ± 3,7 NS	95,3 ± 3,8 NS	98,7 ± 7,2 NS	97,7 ± 9,3 NS	95,2 ± 6,8 NS

LIGNEES CELLULAIRES	CRL8256			CRL8247			CRL8283		
	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	10 ⁻⁹	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	10 ⁻⁹	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	10 ⁻⁹
MCF7	51,6 ± 3,7 ---	83,8 ± 3,4 .	97,9 ± 5,6 NS	51,5 ± 2,8 ---	81,9 ± 1,2 ..	98,3 ± 4,2 NS	56,5 ± 4,9 ---	106,2 ± 4,8 NS	97,4 ± 5,8 NS
HT-29	97,1 ± 4,3 NS	100,5 ± 4,1 NS	107,5 ± 3,7 NS	72,7 ± 3,6 ..	98,3 ± 4,9 NS	104,5 ± 2,7 NS	88,9 ± 0,2 ..	90,9 ± 3,1 NS	106,1 ± 1,4 NS
MDT	53 ± 1,9 ---	103,8 ± 3,9 NS	104,5 ± 4,7 NS	65,7 ± 1,7 ---	89,6 ± 4,9 NS	98,4 ± 2,6 NS	23,7 ± 1,4 ---	81,2 ± 3 ..	91,4 ± 4 NS

- Concentrations exprimées en mole.l⁻¹
- Les résultats récapitulés dans ce tableau représentent les valeurs moyennes ± l'erreur standard sur la moyenne (ESM) établies sur au moins 6 cupules.
- Condition contrôle = 100%.
- (NS : p > 0,05; * : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001).

5

Ainsi, les composés de formules (I) et (Ia), parce qu'ils agissent sur le comportement clonogénique de la tumeur :

- soit augmentent (ex : CRL 8315) - par rapport à la situation de référence [milieux de culture non additionnés des composés de formule (I) ou (Ia)] - le nombre moyen de clones de cellules clonogènes rendant, de ce fait, un plus grand nombre de cellules de la tumeur sensibles à l'agent cytotoxique (car les cellules clonogènes sont plus sensibles aux agents cytotoxiques pendant leur phase de prolifération),
- soit diminuent (ex : CRL 8283) le nombre de cellules clonogènes par toxicité directe (d'où, là aussi, régression de la tumeur).

15

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

60

2 - Activité cytotoxique au niveau des cellules non-clonogènes : "test MTT"

L'influence des composés de formule (I) et (Ia) sur les cellules non-clonogènes a été évaluée à l'aide du test colorimétrique MTT.

5 Le principe du test MTT est basé sur la réduction mitochondriale par les cellules vivantes métaboliquement actives du produit MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5 diphényltétrazolium) de couleur jauné en un produit de couleur bleue, le formazan. La quantité de formazan ainsi obtenue est directement proportionnelle à la quantité de cellules vivantes présentes dans le ou les puits de culture. Cette quantité de
10 formazan est mesurée par spectrophotométrie.

Les lignées cellulaires sont maintenues en culture monocouche à 37° C dans des boîtes de culture à bouchon fermé contenant du milieu de base MEM 25 MM HEPES (Minimum Essential Medium). Ce milieu est bien adapté à la croissance d'une gamme de cellules variées diploïdes ou primaires de mammifères. Ce milieu est ensuite
15 additionnée :

- d'une quantité de 5% de SVF (Sérum de Veau Foetal) décomplémenté à 56° C pendant 1 heure,

- de 0,6 mg/ml de L-glutamine,
- de 200 IU/ml de pénicilline,
- 20 - de 200 µg/ml de streptomycine,
- de 0,1 mg/ml de gentamicine.

Les 12 lignées cellulaires cancéreuses humaines qui ont été utilisées ont été obtenues auprès de l'*American Type Culture Collection* (ATCC, Rockville, MD, USA). Ces 12 lignées cellulaires sont :

- 25 - U-373MG (code ATCC : HTB-17) et U-87MG (code ATCC : HTB-14) qui sont deux glioblastomes,
- SW1088 (code ATCC : HTB-12) qui est un astrocytome,
- A549 (code ATCC : CCL-185) et A-427 (code ATCC : HTB-53) qui sont deux cancers du poumon non-à-petites-cellules,
- 30 - HCT-15 (code ATCC : CCL-225) et LoVo (code ATCC : CCL-229) qui sont deux cancers colorectaux,
- T-47D (code ATCC : HTB-133) et MCF7 (code ATCC : HTB-22) qui sont deux cancers du sein,

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

61

- J82 (code ATCC : HTB-1) et T24 (code ATCC : HTB-4) qui sont deux cancers de la vessie,
- PC-3 (code ATCC : CRL-1435) qui est un cancer de la prostate.

5

Au plan expérimental : 100 µl d'une suspension cellulaire contenant 20 000 à 50 000 (selon le type cellulaire utilisé) cellules/ml de milieu de culture sontensemencés en plaques multi-puits de 96 puits à fond plat et sont mis à incuber à 37°C, sous atmosphère comprenant 5% CO₂ et 70% d'humidité. Au bout de 24 heures d'incubation, le milieu de culture est remplacé par 100 µl de milieu frais contenant soit les différents composés à tester à des concentrations variant de 10⁻⁵ à 10⁻¹⁰ M soit le solvant ayant servi à la mise en solution des produits à tester (condition contrôle). Après 72 heures d'incubation dans les conditions précédentes, le milieu de culture est remplacé par 100 µl d'une solution jaunâtre de MTT dissous à raison de 1 mg/ml dans du RPMI 1640. Les microplaques sont remises à incuber pendant 3 heures à 37°C puis centrifugées pendant 10 minutes à 400 g. La solution jaunâtre de MTT est éliminée et les cristaux de formazan bleu formés au niveau cellulaire sont dissous dans 100 µl de DMSO. Les microplaques sont ensuite mises sous agitation pendant 5 minutes. L'intensité de la coloration bleue résultant donc de la transformation du produit MTT jaune en formazan bleu par les cellules encore vivantes au terme de l'expérience est quantifiée par spectrophotométrie à l'aide d'un appareil de type *DYNATECH IMMUNOASSAY SYSTEM* aux longueurs d'onde de 570 nm et 630 nm correspondant respectivement aux longueurs d'ondes d'absorbance maximale du formazan et au bruit de fond. Un logiciel intégré au spectrophotomètre calcule les valeurs moyennes de densité optique ainsi que les valeurs de déviation standard (Dév. Std.) et d'erreur standard sur la moyenne (ESM).

30

A titre d'exemple, on donnera dans le tableau II les résultats de la densité optique moyenne, exprimés en pourcentage par rapport à la densité optique moyenne mesurée dans la condition contrôle (posée égale à 100%), obtenus à la concentration de 10⁻⁵ M sur les 12 lignées cellulaires tumorales précitées.

35

PCT/FR99/01716

62

TABLEAU II a

2-QUINOLONES		LIGNÉES CELLULAIRES											
		U-87MG	U-373MG	SW1088	T24	J82	HCT-15	LoVo	MCF7	T-47D	A549	A-427	PC-3
CRL8246		92,1 ± 1,5 °	96,5 ± 1,2 NS	107,6 ± 1,1 °°	109,4 ± 3,5 NS	87,6 ± 2,2 °°	97,2 ± 5,1 NS	108,8 ± 7 NS	98,1 ± 1,4 NS	96 ± 2,6 NS	113 ± 2,1 °°°	101 ± 0,9 NS	121,7 ± 1,7 °°°
CRL8284		88,1 ± 2,2 °	87,7 ± 1,4 °°°	78,3 ± 1,6 °°°	68,5 ± 0,9 °°°	48,8 ± 0,7 °°°	77,3 ± 1,8 °°°	101,7 ± 1,3 NS	66,6 ± 2,7 °°°	89,9 ± 1,9 °	97,7 ± 1,6 °°	96 ± 2,0 NS	83,8 ± 1 °°°
CRL8311		91,8 ± 1,3 NS	113,3 ± 2,5 °°	80,7 ± 1,7 °°°	90 ± 1,9 °°	127 ± 1,9 °°°	101,2 ± 3,6 NS	77,9 ± 1,7 °°°	98,8 ± 2,3 NS	107,6 ± 6,6 NS	106,1 ± 2,4 NS	89,7 ± 2,0 °°	122,1 ± 3,5 °°
CRL8271		78,5 ± 1,7 °°°	96,2 ± 1,6 NS	102,2 ± 0,5 NS	107,4 ± 2,3 °	75,9 ± 1,3 °°°	87,2 ± 2,8 °°	94,2 ± 2,8 NS	105,5 ± 2,3 NS	90,9 ± 1,7 °°	94,2 ± 4,7 NS	84,1 ± 1,9 °°	107 ± 2,7 NS
CRL8244		97 ± 1 NS	69 ± 0,9 °°°	81,3 ± 1,1 °°°	88,7 ± 2,9 °	88,5 ± 2,1 °°	76,8 ± 3,0 °°°	78,2 ± 1,8 °°	75,9 ± 3,8 °°°	105 ± 3 °	98 ± 0,9 NS	93,6 ± 2,3 NS	83,2 ± 3,6 °°
CRL8321		96,5 ± 1,2 NS	97,1 ± 2,4 NS	97,2 ± 1,8 NS	103,1 ± 1,7 NS	88,6 ± 0,9 °°°	118,3 ± 1,6 °°°	107,8 ± 1,1 °°	96,6 ± 0,9 °	91,5 ± 1,2 °°	99,4 ± 1,3 NS	107 ± 1,4 °°	102,2 ± 3,1 NS
CRL8245		58,6 ± 1,7 °°°	63,7 ± 2,7 °°°	75,1 ± 2 °°°	51,1 ± 1,9 °°°	31,1 ± 0,6 °°°	35,8 ± 1,2 °°°	65,5 ± 1,1 °°°	46,9 ± 1 °°°	59,6 ± 2,9 °°°	74,1 ± 2,1 °°°	69 ± 1,9 °°°	74,4 ± 1,9 °°°
CRL8314		74,5 ± 3,4 °°°	89,2 ± 2 °°	85,4 ± 2,5 °°°	61,9 ± 2,5 °°°	33,2 ± 1,2 °°°	116,5 ± 4,4 °	82,9 ± 2,5 °°	72,2 ± 2 °°°	113,5 ± 2,3 °	85,2 ± 1,4 °°°	104,4 ± 3,1 NS	88,6 ± 1,4 °°°
CRL8318		78,1 ± 2,4 °°°	89,9 ± 1,3 °°	75,2 ± 3 °°°	81,8 ± 1,4 °°°	72,8 ± 1,2 °°°	113 ± 1,7 °°°	75,2 ± 2,3 °°°	105 ± 2,4 NS	100,3 ± 3,9 NS	86,6 ± 2,5 °°	74 ± 3 °°°	79,2 ± 2,8 °°°
CRL8317		91 ± 4,1 NS	91,2 ± 1,9 °°	103,4 ± 2,3 NS	91,4 ± 4,3 NS	83,6 ± 1,8 °°°	103,6 ± 2,6 NS	86,8 ± 2,8 °°	96 ± 2,1 NS	95 ± 2,5 NS	94,7 ± 2,2 NS	91,3 ± 2 °°	97,9 ± 1,1 NS
CRL8319		115 ± 2,9 °	101,7 ± 1,5 NS	89,8 ± 2,7 NS	89,6 ± 2,1 °°	80,9 ± 1 °°°	96,7 ± 1,6 NS	79,7 ± 2,7 °°	101,5 ± 2 NS	104,5 ± 2,5 NS	97,3 ± 1,2 NS	79,1 ± 2,5 °°°	90,7 ± 3,6 NS
CRL8283		69,9 ± 3,4 °°°	93,4 ± 1,5 NS	84,7 ± 3,1 °°	72,9 ± 0,9 °°°	71,6 ± 2,2 °°°	58,2 ± 4,3 °°°	97,3 ± 3,6 NS	76,2 ± 0,9 °°°	81 ± 3,1 °°°	63,6 ± 4,2 °°°	73,1 ± 1,7 °°°	92,4 ± 1,7 °

x \pm v valeur moyenne \pm erreur standard sur la moyenne

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

TABLEAU II b

2-QUINOLONES	LIGNEES CELLULAIRES											
	U-87MG	U-373MG	SW1088	T24	J82	HCT-15	LoVo	MCF7	T-47D	A549	A-427	PC-3
CRL8315	87,6 ± 4,5 °	68,9 ± 2,2 ***	89,1 ± 0,6 ***	89,6 ± 2,1 °	65,9 ± 1,3 ***	87,9 ± 3,3 °	78,9 ± 2,1 ***	96,2 ± 1,7 NS	101,3 ± 2,5 NS	76,1 ± 2,4 ***	92,6 ± 2,1 °	93,6 ± 3 NS
CRL8254	105,1 ± 3,6 NS	7,6 ± 1,3 ***	128,3 ± 2,2 ***	102,6 ± 2,9 NS	87,8 ± 1 ***	94,4 ± 3,5 NS	91,8 ± 2,7 °	81,9 ± 0,6 ***	55,2 ± 4,1 ***	96,9 ± 1,5 NS	20,2 ± 2,3 ***	97,9 ± 1,2 NS
CRL8255	72,5 ± 1,1 ***	68,5 ± 2,7 ***	67,5 ± 1,5 ***	79,5 ± 2,2 ***	38,2 ± 0,5 ***	58,7 ± 3 ***	56,9 ± 1,1 ***	71,5 ± 1,4 ***	73,7 ± 3,3 ***	79,1 ± 2,1 ***	76,3 ± 1,5 °	77,7 ± 1,2 ***
CRL8247	59 ± 2,3 ***	68,7 ± 2,8 ***	85,8 ± 3,6 °	77,8 ± 2,7 ***	55 ± 2,3 ***	87,4 ± 2,5 °	66,4 ± 2,5 ***	78,9 ± 1,1 ***	58,3 ± 1,4 ***	81,3 ± 1,9 ***	57 ± 1,5 ***	70,5 ± 4,6 ***
CRL8256	84,7 ± 1,7 ***	76,1 ± 2,6 ***	72,1 ± 3,3 ***	78,2 ± 2,6 ***	77,8 ± 0,8 ***	73,9 ± 3,6 ***	93 ± 2,3 NS	81,8 ± 1,6 ***	77,5 ± 3,6 °	56,5 ± 3,7 ***	81,1 ± 2,9 ***	86 ± 2,3 ***
CRL8316	74,3 ± 1,4 ***	89,8 ± 2,9 °	106,6 ± 2 °	94 ± 3,2 NS	26,9 ± 0,9 ***	79,8 ± 2,9 °	73,9 ± 2,1 ***	78,9 ± 4,0 ***	68,8 ± 2,4 ***	84,2 ± 1,9 ***	79,1 ± 4,8 °	84,8 ± 2,3 °
CRL8285	85,1 ± 2 °	96,9 ± 1,6 NS	89,8 ± 2,7 °	72,7 ± 1,8 ***	68,7 ± 2,9 ***	90,6 ± 1,6 °	102,8 ± 3,1 NS	83,7 ± 2,3 ***	89,3 ± 1,7 °	92,5 ± 3,5 NS	78,4 ± 1,6 ***	93,4 ± 1,8 °
CRL8270	75,6 ± 0,9 ***	52,2 ± 3,2 ***	50,7 ± 1,8 ***	51,1 ± 3,8 ***	42,5 ± 0,8 ***	58,8 ± 1,8 ***	80 ± 3,2 ***	51,5 ± 2,4 ***	22,9 ± 4,3 ***	52,2 ± 2,4 ***	30,8 ± 2,1 ***	49,4 ± 1,1 ***
CRL8366	64,4 ± 1,2 ***	66,3 ± 1,6 ***	68,4 ± 1,6 ***	84,6 ± 3 °	31,2 ± 0,7 ***	76,1 ± 1,5 ***	71,3 ± 4,5 ***	48,3 ± 2,6 ***	25 ± 4 ***	61,6 ± 3,5 ***	45,2 ± 2,2 ***	67,2 ± 0,9 ***
CRL8336	82,3 ± 1,8 ***	82,3 ± 1,6 ***	101,1 ± 4,3 NS	88,2 ± 1,4 ***	90,9 ± 0,9 °	93,1 ± 3,2 NS	92,6 ± 3,4 NS	73,9 ± 0,7 ***	96,2 ± 2,9 NS	114,2 ± 1,9 °	87,9 ± 3,1 °	91,7 ± 1,5 ***
CRL8330	86,6 ± 0,7 ***	75,5 ± 3,7 ***	73,3 ± 1,8 ***	57,4 ± 2,3 ***	70,5 ± 2,4 ***	94,7 ± 2,1 NS	59,9 ± 4,2 ***	87,2 ± 3 °	77,6 ± 3 ***	76,3 ± 2,4 ***	59,8 ± 1 ***	48,5 ± 2,1 ***
CRL8339	69,1 ± 2,1 ***	73,6 ± 1,8 ***	87,1 ± 2,6 °	87,4 ± 2 °	83,7 ± 0,6 ***	65,5 ± 2,2 ***	74,4 ± 1,8 ***	82,7 ± 3,5 °	81 ± 2,8 °	49,6 ± 2,2 ***	52,3 ± 2,3 ***	84,3 ± 1,8 ***

x ± y = valeur moyenne ± erreur standard sur la moyenne

Condition contrôle = 100 %

(NS : p > 0,05; ° : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

64

Il apparaît que plusieurs des composés induisent une faible inhibition pouvant atteindre 20-30 % de la prolifération cellulaire globale des lignées tumorales considérées et que ces composés ne semblent pas présenter de spécificité tissulaire.

5 **3. – Détermination de la dose maximale tolérée (DMT) :**

10 L'évaluation de la dose maximale tolérée a été réalisée chez des souris B6D2F1/Jico âgées de 4 à 6 semaines. Les composés ont été administrés par voie intrapéritonéale à des doses croissantes s'échelonnant de 2,5 à 160 mg/kg. La valeur de la DMT (exprimée en mg/kg) est déterminée à partir de l'observation du taux de survie des animaux sur une période de 14 jours après une administration unique du produit considéré. L'évolution pondérale des animaux est également suivie pendant cette période. Lorsque que la valeur de la DMT est supérieure à 160 mg/kg, la valeur de la DMT est assimilée à 160 mg/kg par défaut.

15

Les résultats de l'estimation de la dose maximale tolérée (DMT) sont rassemblés dans le tableau suivant :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

65

TABLEAU III
Doses Maximales Tolérées

Composés CRL	DMT (mg/kg)
CRL8246 (Exemple 1)	> 160
CRL8284 (Exemple 2)	> 160
CRL8311 (Exemple 3)	> 160
CRL8271 (Exemple 4)	> 160
CRL8244 (Exemple 5)	> 160
CRL8321 (Exemple 7)	> 160
CRL8245 (Exemple 8)	> 160
CRL8314 (Exemple 9)	> 160
CRL8318 (Exemple 10)	> 160
CRL8317 (Exemple 12)	> 160
CRL8319 (Exemple 14)	> 160
CRL8283 (Exemple 15)	> 160
CRL8315 (Exemple 16)	> 160
CRL8255 (Exemple 17)	> 160
CRL8247 (Exemple 18)	> 160
CRL8256 (Exemple 19)	> 160
CRL8254 (Exemple 20)	> 160
CRL8316 (Exemple 21)	> 160
CRL8285 (Exemple 22)	> 160
CRL8270 (Exemple 23)	> 160
CRL8266 (Exemple 24)	> 160
CRL8336 (Exemple 26)	> 160
CRL8330 (Exemple 27)	> 160
CRL8339 (Exemple 28)	> 160

5

Les produits de cette famille ne présentent pas de toxicité directe et peuvent donc être utilisés *in vivo* à des concentrations tissulaires élevées, donc à des posologies fortes.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

66

4. - **Activité antitumorale in vivo en association avec un agent cytotoxique**

Les essais ont été réalisés sur les modèles de :

- adénocarcinome mammaire murin MXT hormonosensible (MXT-HS),
- lymphome P 388,

5 en présence ou non d'agents cytotoxiques tels que le cyclophosphamide, l'étoposide, la doxorubicine ou la vincristine.

Lorsque la valeur de DMT d'un produit a été déterminée, son activité antitumorale *in vivo* a été caractérisée aux doses de DMT/2, DMT/4 et DMT/8 sur le modèle de l'adénocarcinome mammaire d'origine murine MXT-HS et sur le modèle du lymphome P388. C'est la dose qui a présenté la meilleure activité antitumorale sur ces différents modèles qui a été retenue et utilisée dans le cadre des traitements combinés avec les cytotoxiques.

15 Dans tous les exemples présentés ci-après, quelque que soit le modèle (adénocarcinome mammaire MXT-HS ou lymphome P 388), la condition contrôle est représentée par un lot de 9 souris auxquelles est administré pendant 5 semaines consécutives et à raison de 5 administrations (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) par semaine un volume de 0,2 ml de sérum physiologique contenant le solvant utilisé pour dissoudre les différents composés de formule (I) et (Ia) utilisés.

Au cours de ces essais, ont été déterminés :

i)- le taux de survie des souris.

25 Ce taux de survie a été calculé sous forme d'un rapport T/C :

(Nombre de jours de survie de la souris médiane du lot de souris traitées)	(Souris médiane traitée)	(Nombre de souris mortes dans les jours qui ont précédé celui de la souris médiane traitée)
----------------------------------------------------------------------------	--------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------

T = + _____
(Nombre de souris mortes le même jour que la souris médiane traitée)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

67

$$C = \frac{(\text{Nombre de jours de survie de la souris médiane du lot de souris contrôle})}{(\text{Souris médiane traitée}) - (\text{Nombre de souris mortes dans les jours qui ont précédé celui de la souris médiane traitée})} + \frac{(\text{Nombre de souris mortes le même jour que la souris médiane contrôle})}{(\text{Souris médiane traitée}) - (\text{Nombre de souris mortes dans les jours qui ont précédé celui de la souris médiane traitée})}$$

Ce rapport représente le temps de survie moyen de la souris médiane du lot des souris traitées par rapport au temps de survie moyen de la souris médiane du lot des souris contrôles. Ainsi, une molécule induit une augmentation significative ($P < 0.05$) de la survie des animaux lorsque l'indice T/C excède 130%. Par contre elle présente un effet toxique lorsque cette valeur de T/C est inférieure à 70%.

ii)- La croissance tumorale en mesurant deux fois par semaine (lundi et vendredi) la surface des tumeurs MXT-HS ou P388 greffées. Cette surface est calculée, en effectuant le produit de la valeur des deux plus grands axes perpendiculaires de la tumeur. La valeur de ces axes est mesurée à l'aide d'un pied à coulisse.

4.1. Adénocarcinome mammaire murin (MXT-HS)

Le modèle de l'adénocarcinome mammaire murin MXT hormono-sensible (MXT-HS) greffé sur des souris B6D2F1/Jlco âgées de 4 à 6 semaines est dérivé des canaux galactophores de glande mammaire (Watson C. *et al.* Cancer Res. 1977; 37: 3344-48).

On donnera à titre d'exemple les résultats obtenus en utilisant les composés 1 et 20 soit seuls, soit en association avec les agents cytotoxiques.

A - composé 1 ou CRL 8246 :

Traitements 1 et 1bis

Le composé 1 est administré seul. La première injection du produit est réalisée au septième jour post-greffe (J7) pendant quatre semaines consécutives à raison de 5 injections par semaine (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) et à la dose de 20 mg/kg.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

68

Traitement 2

Le cyclophosphamide (CPA) est administré seul. La première injection du produit est réalisée au quatorzième jour post-greffe (J14) pendant trois semaines consécutives à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) et à la dose de 10 mg/kg.

Traitement 3

Le composé 1 est co-administré avec le cyclophosphamide. Dans ce cas, la première injection du composé 1 est réalisée au septième jour post-greffe (J7) pendant quatre semaines consécutives à raison de 5 injections par semaine (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) à la dose de 20 mg/kg et la première injection du cyclophosphamide est réalisée au quatorzième jour post-greffe (J14) pendant trois semaines consécutives à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) à la dose de 10 mg/kg.

Traitement 4

L'étoposide (ETO) est administré seul. La première injection du produit est réalisée au quatorzième jour post-greffe (J14) pendant trois semaines consécutives à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) et à la dose de 10 mg/kg.

Traitement 5

La doxorubicine (DOX) est administrée seule. La première injection du produit est réalisée au quatorzième jour post-greffe (J14) pendant trois semaines consécutives à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) et à la dose de 5 mg/kg.

Traitement 6

Le composé 1 est co-administré avec l'étoposide. Dans ce cas, la première injection du composé 1 est réalisée au septième jour post-greffe (J7) pendant quatre semaines consécutives à raison de 5 injections par semaine (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) à la dose de 20 mg/kg et la première injection de l'étoposide est réalisée au quatorzième jour post-greffe (J14) pendant trois semaines consécutives à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) à la dose de 10 mg/kg.

Traitement 7

Le composé 1 est co-administré avec la doxorubicine. Dans ce cas, la première injection du composé 1 est réalisée au septième jour post-greffe (J7) pendant quatre semaines consécutives à raison de 5 injections par semaine (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) à la dose de 20 mg/kg et la première injection de l'adriamycine est
5 réalisée au quatorzième jour post-greffe (J14) pendant trois semaines consécutives à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) à la dose de 5 mg/kg.

On donnera dans les tableaux IV et V les résultats obtenus pour le temps de survie pour le composé 1 :

10

TABLEAU IV

Traitements	T/C (exprimé en %)
1 (composé 1)	100
2 (CPA)	122
3 (Composé 1 + CPA)	135

TABLEAU V

Traitements	T/C (exprimé en %)
1bis (composé 1)	95
4 (ETO)	130
5 (DOX)	92,5
6(Composé 1 + ETO)	150
7(Composé 1 + DOX)	145

Ces résultats montrent que la co-administration du composé 1 avec les cytotoxiques : cyclophosphamide, étoposide ou doxorubicine, augmente de manière
15 significative le temps de survie moyen de la souris médiane des différents lots de souris ainsi traitées par rapport au temps de survie moyen de la souris médiane du lot des souris contrôles. De plus, cette augmentation du temps de survie moyen de la souris médiane des différents lots de souris traitées avec ces co-administrations est significativement plus long que celui obtenu avec les traitements impliquant ces
20 cytotoxiques utilisés seuls.

L'étude de la croissance tumorale a par ailleurs mis en évidence les résultats suivants pour le composé 1. Dans le tableau VI, ci-dessous, sont indiqués en pourcentage les diminutions (-) ou les augmentations (+) de la surface des tumeurs MXT-HS induites avec les différents traitements 1, 2 et 3 de l'exemple 1 par rapport à la
25 condition contrôle au 31^{ème} jour après la greffe tumorale, soit après 19 administrations du

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

70

composé 1 et 8 administrations de cyclophosphamide utilisés ou non en co-administration. Au 31^{ème} jour post-greffe, 89% des animaux contrôles sont encore en vie (soit 8 animaux sur 9).

TABLEAU VI

Traitements	Surface tumorale (exprimée en %)
1 (composé 1)	-19,5
2 (CPA)	- 23,6
3 (Composé 1 + CPA)	- 49,6

5

Les résultats montrent que la co-administration du composé 1 avec le cyclophosphamide induit de manière hautement significative une diminution de la croissance des tumeurs MXT-HS plus importante que celle induite par les traitements impliquant le composé 1 ou le cyclophosphamide utilisés seuls.

10

B - Composé 21 ou CRL 8256 :

Autre exemple, celui relatif au composé 21 utilisé seul ou en association avec l'étoposide.

15

Traitement 10

Le composé 21 est administré seul. La première injection du produit est réalisée au septième jour post-greffe (J7) à raison de 5 injections par semaine (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) pendant cinq semaines consécutives et à la dose de 40 mg/kg.

20

Traitement 20

L'étoposide (ETO) est administré seul. La première injection du produit est réalisée au septième jour post-greffe (J7) à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) pendant trois semaines consécutives et à la dose de 10 mg/kg.

25

Traitement 30

Le composé 21 est co-administré avec l'étoposide. Dans ce cas, la première injection du composé 21 est réalisée au septième jour post-greffe (J7) à raison de 5 injections par

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

71

semaine (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) pendant cinq semaines consécutives à la dose de 40 mg/kg et la première injection de l'étoposide est réalisée au septième jour post-greffe (J7) à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) pendant trois semaines consécutives à la dose de 10 mg/kg.

5

Dans le tableau VII sont reportés les résultats du temps de survie obtenus avec le composé 21.

TABLEAU VII

Traitements	T/C (exprimé en %)
10 (composé 21)	110
20 (ETO)	124
30 (composé 21 + ETO)	138

10 Ces résultats montrent que la co-administration du composé 21 avec l'étoposide induit une augmentation significative du temps de survie moyen de la souris médiane du lot de souris ainsi traitées par rapport au temps de survie moyen de la souris médiane du lot des souris contrôles. De plus, cette augmentation du temps de survie moyen de la souris médiane du lot des souris traitées avec cette co-administration est significativement plus
15 long que celui obtenu avec les traitements impliquant cette 2-quinolone ou ce cytotoxique utilisés seuls.

4.2.Lymphome P 388 :

Les souris CDF1 âgées de 4 à 6 semaines sont greffées avec un morceau de tumeur
20 P388 (provenant d'une banque de tumeurs maintenues au laboratoire) en sous-cutanée dans le flanc droit au jour J0. Afin de se placer dans une situation proche de la réalité clinique, nous attendons le 5^{ème} jour post-greffe (J5) avant de commencer le traitement. Ceci, car après ce laps de temps les tumeurs P388 sous cutanées sont palpables.

25 A titre d'exemple les résultats obtenus avec les composés 1 (CRL 8246) et 20 (CRL 8247) seuls ou en association avec la vincristine sont reportés ci-après.

Traitement 1

Le composé 1 est administré seul. La première injection du produit est réalisée au
30 cinquième jour post-greffe (J5) à raison de 5 injections par semaine (lundi, mardi,

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

72

mercredi, jeudi et vendredi) pendant cinq semaines consécutives et à la dose de 40 mg/kg.

Traitement 2

- 5 Le composé 20 est administré seul. La première injection du produit est réalisée au cinquième jour post-greffe (J5) à raison de 5 injections par semaine (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) pendant cinq semaines consécutives et à la dose de 40 mg/kg.

10 Traitement 3

La vincristine (VCR) est administrée seule. La première injection du produit est réalisée au cinquième jour post-greffe (J5) à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) pendant trois semaines consécutives et à la dose de 0,63 mg/kg.

15 Traitement 4

- Le composé 1 est co-administré avec la vincristine. Dans ce cas, la première injection du composé CRL8246 est réalisée au cinquième jour post-greffe (J5) à raison de 5 injections par semaine (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) pendant cinq semaines consécutives à la dose de 40 mg/kg et la première injection de vincristine est réalisée au
- 20 cinquième jour post-greffe (J5) à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) pendant trois semaines consécutives à la dose de 0,63 mg/kg.

Traitement 5

- Le composé 20 est co-administré avec la vincristine. Dans ce cas, la première injection
- 25 du composé CRL8247 est réalisée au cinquième jour post-greffe (J5) à raison de 5 injections par semaine (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) pendant cinq semaines consécutives à la dose de 40 mg/kg et la première injection de vincristine est réalisée au cinquième jour post-greffe (J5) à raison de 3 injections par semaine (lundi, mercredi et vendredi) pendant trois semaines consécutives à la dose de 0,63 mg/kg.

30

Dans le tableau IX sont présentés les résultats obtenus avec les traitements 1 à 5 mentionnés ci-dessus, sur le temps de survie des souris.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

73

TABLEAU IX

Traitements	T/C (exprimé en %)
1 (composé 1)	120
2 (composé 20)	125
3(VCR)	122
4 (composé 1 + VCR)	144
5 (composé 20 + VCR)	164

Ces résultats montrent que la co-administration des composés 1 et 20 avec la
5 vincristine augmente de manière hautement significative le temps de survie moyen de la
souris médiane des différents lots de souris ainsi traitées par rapport au temps de survie
moyen de la souris médiane du lot des souris contrôles. De plus, cette augmentation du
temps de survie moyen de la souris médiane des différents lots de souris traitées avec
ces co-administrations est significativement plus long que celui obtenu avec les
10 traitements impliquant ces deux composés 1 et 20 ou la vincristine utilisés seuls.

On donnera ci-après des exemples de modalité d'utilisation des composés de
formule (I) et (Ia) dans des protocoles de mono ou polychimiothérapie par des agents
15 cytotoxiques. Dans ces protocoles, les composés de formule (I) et (Ia) seront appelés,
pour simplifier, "2-quinolone".

A. Tumeurs solides

20 1° Cancers du poumon

1.1. Non à petites cellules (stade avancé) :

- au protocole recommandé (T. Le Chevalier et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 360-367) sont ajoutées les perfusions intraveineuses d'une 2-quinolone :

25

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

74

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂ , J ₂₉ , et J ₃₆
• navelbine	30 mg /m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂ , J ₂₉ , et J ₃₆
• cisplatine	120 mg/m ²	i.v.	J ₁ et J ₂₉

Cette cure est à répéter 8 fois.

1.2. A petites cellules (stade avancé) :

- au protocole recommandé CAV ou VAC (B.J. Roth et al., J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 282-291) sont ajoutées les perfusions de 2-quinolone :

5

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁
• cyclophosphamide	1000 mg /m ² bolus	i.v.	J ₁
• doxorubicine	40 à 50 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• vincristine	1 à 1,4 mg/m ² bolus (max 2 mg)	i.v.	J ₁

Cette cure est à répéter 6 fois tous les 21 jours.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

75

- au protocole recommandé Pt-E (B.J. Roth et al., J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 282-291) sont ajoutées les perfusions de 2-quinolone.

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ - J ₅
• cisplatine	20 mg mg /m ² /jour perfusion de 20 à 60 minutes	i.v.	J ₁ - J ₅
• étoposide	80 mg/m ² /jour perfusion de 60 minutes	i.v.	J ₁ - J ₅

chaque cycle est répété tous les 21 jours et la cure comprend 6 cycles.

5

1.3. Cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

76

• monochimiothérapie :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ puis 1 semaine/repos
• gemcitabine	1000 mg/m ² /jour perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ puis 1 semaine/repos

la cure pouvant comporter la répétition de ce cycle de 4 semaines.

• association gemcitabine/cisplatine :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ - J ₅ , J ₈ - J ₁₅
• gemcitabine	1000 mg/m ² /jour perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅
• cisplatine	20 mg/m ² /jour perfusion de 20-60 minutes	i.v.	J ₁

5

la cure comportant la répétition de ce cycle tous les 21 jours.

2°/ Cancers du sein

- protocole CMF en traitement adjuvant du cancer du sein opérable (G. Bonnadonna et al., N. Engl. J. Med. ;1976 ; 294 : 405-410) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

77

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ à J ₁₄
• cyclophosphamide	100 mg /m ² /jour	orale	J ₁ à J ₁₄
• méthotrexate	40 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ et J ₈
• 5-FU	600 mg/m ²	i.v.	J ₁ et J ₈

chaque cycle est répété tous les 28 jours et la cure comporte 6 cycles.

- protocole AC (B. Fisher et al., J. Clin. Oncol. ; 1990 ; 8 : 1483 – 1496) en traitement adjuvant :

5

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁
• doxorubicine	60 mg /m ² bolus	i.v.	J ₁
• cyclophosphamide	600 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁

chaque cycle est répété tous les 21 jours et la cure comporte 4 cycles.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

78

- cancers du sein avec métastases :

5 - dans le protocole FAC (A.U. Buzdar et al., Cancer 1981 ; 47 : 2537 – 2542) et ses différentes adaptations, les perfusions de 2-quinolone sont ajoutées selon le schéma (non limitatif) suivant :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ et J ₈ - J ₁₂ ou J ₁ – J ₅
• 5-FU	500 mg /m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ et J ₈ ou J ₁ – J ₂
• doxorubicine	50 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ ou J ₁ et J ₂
• cyclophosphamide	500 mg/m ²	bolus i.v. ou orale	J ₁ J ₁

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

79

chaque cycle est répété toutes les 3 semaines jusqu'au diagnostic d'une nouvelle progression de la maladie.

5 - dans le protocole CAF (G. Falkson et al., Cancer 1985 ; 56 : 219 – 224) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₁₄
• cyclophosphamide	100 mg /m ² /jour	orale	J ₁ – J ₁₄
• doxorubicine	30 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ et J ₈
• 5-FU	500 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ et J ₈

chaque cycle est répété tous les 28 jours jusqu'au diagnostic d'une nouvelle progression de la maladie.

10

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

80

- dans le protocole CMF :

5

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ et J ₈ - J ₁₂
• cyclophosphamide	600 mg /m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ et J ₈
• méthotrexate	40 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ et J ₈
• 5-FU	600 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ et J ₈

ce cycle est à répéter toutes les 3 à 5 semaines et la cure comporte 6 cycles.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

81

- dans le protocole CMF-VP :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ J ₈ - J ₁₂ J ₁₅ – J ₁₉ J ₂₂ – J ₂₆
• cyclophosphamide	2 à 2,5 mg /kg/jour	orale	chaque jour
• méthotrexate	25 à 50 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
• 5-FU	300 à 500 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
• vincristine	0,6 à 1,2 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
• prednisone	30 mg/m ² /jour	orale	de J ₁ à J ₁₀

cette cure est à répéter toutes les 4 semaines.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

82

- dans le protocole FEC :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ et J ₈ – J ₁₂
• 5-FU	600 mg /m ² /jour	i.v	J ₁ et J ₈
• épirubicine	50 mg/m ²	i.v.	J ₁
• cyclophosphamide	600 mg/m ²	i.v.	J ₁

cette cure est à répéter toutes les 3 semaines.

- dans le protocole MMC-VBC (C. Brambilla et al., Tumori, 1989 ; 75 : 141-144)

5

:

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅ et J ₁₅ – J ₁₉
• mitomycine C	10 mg /m ² bolus	i.v	J ₁
• vinblastine	50 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ et J ₁₅

cette cure est à répéter tous les 28 jours jusqu'au diagnostic de progression de la maladie.

- dans le protocole NFL (S.E. Jones et al., J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 1736 – 1739) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• mitoxantrone	10 mg /m ² bolus	i.v	J ₁
• 5-FU	1000 mg /m ² en perfusion de 24 heures	i.v	J ₁ – J ₃
• leucovorine	100 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁

la cure comporte deux cycles espacés de 21 jours puis nécessite une évaluation.

5 Les perfusions de 2-quinolone peuvent également être associées au traitement des cancers du sein avec métastases lorsque un taxoïde est utilisé, par exemple:

- avec paclitaxel (F.A. Holmes et al., J. Natl Cancer Inst. 1991 ; 83 : 1797 – 1805) dans le traitement des formes avec métastases éventuellement résistantes aux anthracyclines :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ - J ₅
• paclitaxel	175 mg /m ² en perfusion de 3 à 24 heures	i.v	J ₁

Ce cycle est répété tous les 21 jours jusqu'à ce qu'une nouvelle progression de la maladie soit diagnostiquée.

- 5
- avec docetaxel (C.A. Hudis et al., J. Clin. Oncol. 1996 ; 14 : 58 –65), dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique, résistant ou en rechute après chimiothérapie cytoxique (ayant comporté une anthracycline) ou en rechute au cours d'un traitement adjuvant :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ - J ₅
• docetaxel	100 mg /m ² ou 60-100 mg/m ² en perfusion de 1 heure (ou de 24 heures)	i.v	J ₁

10

Ce cycle est répété tous les 21 jours pour une cure de 2 cycles ou jusqu'à apparition d'une progression de la maladie.

- 15
- dans les protocoles d'intensification de dose, associant une transplantation de cellules médullaires autologues et de cellules-souches du sang périphérique, en consolidation du traitement de première intention, par exemple :
 - protocole CPB (W.P. Peters et al., J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 132 – 1143), dans lequel la perfusion i.v. de cellules-souches a lieu les jours J₋₁, J₀ et J₁ :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

85

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₆ à J ₁₁
• cyclophosphamide	1875 mg /m ² en perfusion de 1 heure	i.v	J ₆ à J ₄
• cisplatine	55 mg/m ² /jour en perfusion continue de 24 heures	i.v.	J ₆ à J ₄
• carmustine (BCNU)	600 mg/m ² /jour en perfusion de 2 heures	i.v.	J ₃

- protocole CTCb (K. Antman et al., J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 102 – 110), dans lequel la perfusion i.v. de cellules-souches a lieu le jour J₀ :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

86

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₋₇ à J ₋₁
• cyclophosphamide	1500 mg /m ² en perfusion continue de 24 heures (4 doses)	i.v	J ₋₇ à J ₋₃
• thiotepa	125 mg/m ² en perfusion continue de 24 heures(4 doses)	i.v.	J ₋₇ à J ₋₃
• carboplatine	200 mg/m ² en perfusion continue de 24 heures(4 doses)	i.v.	J ₋₇ à J ₋₃

5

- protocole CTM (L.E. Damon et al., J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 560–571
et I.C. Henderson et al., J. Cellular Biochem. 1994 (Suppl 18B) : 95) dans
lequel la perfusion i.v. de cellules-souches hématopoïétiques a lieu le jour J₀
:

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

87

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₋₆ à J ₋₁
• cyclophosphamide	1500 mg /m ² /jour en perfusion de 1 heure	i.v	J ₋₆ à J ₋₃
• thiotepa	150 mg/m ² /jour en perfusion de 2 heures	i.v.	J ₋₆ à J ₋₃
• mitoxantrone	10 - 15 mg/m ² en perfusion de 1 heure	i.v.	J ₋₆ à J ₋₃

3°/ Cancers gynécologiques

3.1 Cancer de l'ovaire :

- pour le traitement des carcinomes ovariens, en particulier métastatiques :

5 i) **protocole PAC** (G. A. Omura et al. J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 457 – 465) : les perfusions de 2-quinolones sont administrées selon le schéma suivant :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• cisplatine	50 mg /m ² (ou 40 –90 mg/m ²) perfusion de 1 à 2 heures	i.v.	J ₁
• doxorubicine	50 mg/m ² bolus (ou 30 à 50 mg/m ²)	i.v.	J ₁
• cyclophosphamide	1000 mg/m ² perfusion de 1 à 2 heures (ou 200 à 600 mg/m ²)	i.v.	J ₁

ce cycle est répété tous les 21 à 28 jours et la cure comporte 8 cycles.

ii) **protocole altretamine**, d'après A. Marietta et al. (Gynecol. Oncol. 1990 ; 36: 93 –96) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

89

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ J ₈ – J ₁₂
• altretamine	200 mg /m ² /jour divisés en 4 doses	orale	J ₁ – J ₁₅

la cure comportant deux cycles, espacés de 28 jours.

ii) **protocole paclitaxel** : les 2-quinolones peuvent être ajoutées au protocole de paclitaxel tel qu'il a été décrit par W.P. Mc Guire et al. (Ann. Intern. Med. 1989 ; 111 : 273 – 279) :

5

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃
• paclitaxel	135 mg /m ² perfusion de 3 heures ou de 24 heures	i.v.	J ₁

la cure comportant deux de ces cycles, espacés de 28 jours (avec évaluation à l'issue).

- pour le traitement des carcinomes ovariens métastatiques et réfractaires, les 2-quinolones peuvent être ajoutés au protocole de seconde intention, à base de topotécan :

10

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

90

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• topotecan	1,5 mg /m ² /jour perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁ – J ₅

la cure comportant deux cycles, espacés de 21 jours (avec évaluation à l'issue)

d'après A.P. Kudelka et al. (J. Clin. Oncol. 1996 ; 14 : 1552 – 1557).

5 3.2 Tumeurs trophoblastiques :

- chez les patientes à faible risque, les 2-quinolones pourront être associées au protocole décrit par H. Takamizawa et al. (Semin. Surg. Oncol. 1987 ; 3 : 36 – 44) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• methotrexate (MTX)	20 mg /jour	i.m.	J ₁ – J ₅
• dactinomycine (DACT)	0,5 mg /jour en bolus	i.v.	J ₁ – J ₅

10

(protocole MTX-DATC).

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

91

3.3 Cancers de l'utérus :

- les 2-quinolones peuvent également être associées au protocole CAV (ou VAC) selon le schéma ci-après :

5

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃
• cyclophosphamide	750 – 1200 mg/m ² en perfusion	i.v.	J ₁
• doxorubicine	45 – 50 mg/m ² en perfusion	i.v.	J ₁
• vincristine	1,4 mg/m ²	i.v.	J ₁

la cure comportant la répétition de ce cycle tous les 21 jours.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

92

- dans le protocole FAP :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• fluorouracile (5-FU)	600 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈
• doxorubicine	30 mg/m ²	i.v.	J ₁
• cisplatine	75 mg/m ²	i.v.	J ₁

la cure comportant la répétition de ce cycle tous les 21 ou 28 jours.

5

4°/ Cancers du testicule

- les 2-quinolones peuvent également être associées aux protocoles du cancer des testicules :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

93

Protocole BEP :	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• bléomycine	30 mg/m ² en perfusion	i.v.	J ₁
• étoposide	100 mg/m ² /jour en perfusion	i.v.	J ₁ – J ₅
• cisplatine	20 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ – J ₅

la cure comportant 3 cycles, à raison de 1 cycle tous les 21 jours.

5°/ Cancers de la vessie

- 5 - les 2-quinolones peuvent être associées au protocole CISCA2 (aussi appelé PAC)
:

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

94

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• cisplatine	50 mg/m ²	i.v.	J ₁
• cyclophosphamide	600 mg/m ² en perfusion	i.v.	J ₁
• doxorubicine	75 mg/m ² en perfusion	i.v.	J ₁

le cycle étant à répéter toutes les 3 semaines.

- dans le protocole MVAC (d'après CN Sternberg et I., J. Urol. 1988 ; 139 : 461 – 469) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ J ₁₅ – J ₁₈ J ₂₂ – J ₂₅
• méthotrexate	30 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₁₅ , J ₂₂
• vinblastine	3 mg/m ²	i.v.	J ₂ ou J ₂ , J ₁₅ , J ₂₂
• doxorubicine	30 mg/m ² bolus	i.v.	J ₂

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

95

• cisplatine	70-100 mg/m ² perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ ou J ₂
--------------	----------------------------------------------	------	----------------------------------

ce cycle étant répété toutes les 4 à 5 semaines, au minimum pour 2 cycles.

6°/ Carcinomes naso-pharyngés / Cancers de la tête et du cou

- 5
- Les 2-quinolones peuvent être valablement associées aux protocoles de polychimiothérapie utilisés dans le traitement de ces cancers :

6.1 Cancers naso-pharyngés :

- protocole ABVD :

	Dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ J ₈ – J ₁₀ ou J ₁₅ – J ₁₇ ✓
• doxorubicine	30 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ et J ₈ ou J ₁₅
• bléomycine	10 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ et J ₈ ou J ₁₅
• vinblastine	6 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ et J ₈ ou J ₁₅
• dacarbazine	200 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ et J ₈ ou J ₁₅

la cure comportant 1 à 6 cycles répétés à raison de 1 cycle toutes les 4 semaines.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

96

6.2 Cancers de la tête et du cou avec métastases :

- dans le protocole Pt-FU (ex : pour les cancers du pharynx) : d'après le DVAL Study Group (New Engl. J. M. 1991 ; 324 : 1685 – 1690) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• cisplatine	100 mg/m ² perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁
• fluorouracile (5-FU)	1000 mg/m ² /jour perfusion continue	i.v.	J ₁ – J ₅

la cure comportant deux cycles, à raison de 1 cycle toutes les 3 semaines.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

97

7°/ Sarcomes des tissus mous

- Les 2-quinolones peuvent être introduites dans un protocole tel que le protocole CYVADIC :

- d'après H.M. Pinedo et al. (Cancer 1984 ; 53 : 1825) :

5

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ J ₈ – J ₁₀ J ₁₅ – J ₁₇
• cyclophosphamide (Cy)	500 mg/m ² bolus	i.v.	J ₂
• vincristine (V)	1,5 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅
• doxorubicine (A)	50 mg/m ² bolus	i.v.	J ₂
• dacarbazine (DIC)	250 mg/m ² /jour perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₁ – J ₅

la cure comportant la répétition de ce cycle toutes les 4 semaines, d'abord pour 2 cycles.

8°/ Cancer de la prostate hormono-refractaire, avec métastases

10

- dans le protocole VBL-estramustine, d'après G.R. Hudis et al. (J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 1754 : 1761) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

98

	Dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ , J ₈ – J ₁₀ J ₁₅ – J ₁₇ , J ₂₂ – J ₂₄ J ₂₉ – J ₃₁ , J ₃₆ – J ₃₈
• vinblastine	4 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂ , J ₂₉ , J ₃₆
• estramustine	200 mg/m ² tid (600 mg/m ² /jour)	orale	chaque jour pendant 6 semaines

un cycle de traitement durant 6 semaines et étant suivi de 2 semaines d'intervalle libre.

9°/ Cancers des cellules germinales

5

i) pour les tumeurs de pronostic favorable :

- protocole Pt-E, d'après G.J. Bosl et al. (J. Clin. Oncol. 1988 ; 6 : 1231 – 1238)

:

	Dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• cisplatine (Pt)	20 mg/m ² /jour perfusion de 20 à 60 minutes	i.v.	J ₁ – J ₅
• étoposide (E)	100 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

99

la cure comportant 4 cycles, à raison de 1 cycle tous les 21 ou 28 jours.

ii) pour les tumeurs avec métastases :

- protocole PEB, d'après S.D. Williams et al. (N. Eng. J. Med. 1987 ; 316 : 1435–1440) :

5

	Dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ –J ₅ J ₉ –J ₁₁ J ₁₆ –J ₁₈
• cisplatine (P)	20 mg/m ² /jour perfusion de 20 à 60 minutes	i.v.	J ₁ –J ₅
• étoposide (E)	100 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₂ , J ₉ , J ₁₆
• bléomycine (B)	30U (ou mg)/jour bolus	i.v.	J ₁ –J ₅

la cure comportant 4 cycles, à raison de 1 cycle tous les 21 jours.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

100

10°/ Cancers du rein

- **carcinome rénal métastatique** : les 2-quinolones peuvent être introduites dans le protocole décrit par M. J. Wilkinson et al. (Cancer 1993 ; 71 : 3601–3604) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ –J ₅ J ₈ –J ₁₅
• floxuridine	0,075 mg/kg/jour perfusion continue	i.v.	J ₁ –J ₁₄

5 la cure comportant deux cycles espacés de 28 jours.

- **néphroblastome** : les 2-quinolones peuvent être introduites dans le protocole DAVE :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ –J ₃ J ₈ –J ₁₀
• dactinomycine	0,6 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈
• doxorubicine	30 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈
• cyclophosphamide	200 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ , J ₈

à raison d'un cycle toutes les 3 à 4 semaines.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

101

11°/ **Cancers du tube digestif**

11.1 **Cancers de l'oesophage :**

- les 2-quinolones peuvent être introduites dans le protocole FAP selon :

5

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ J ₈ – J ₁₀
• 5-fluorouracile (5-FU)	600 mg/m ²	i.v.	J ₁ , J ₈
• doxorubicine	30 mg/m ²	i.v.	J ₁
• cisplatine	75 mg/m ²	i.v.	J ₁

ce cycle étant répété toutes les 3 à 4 semaines.

11.2 **Cancers de l'estomac**

- dans les carcinomes gastriques avancés et/ou avec métastases :
- protocole EAP (d'après P. Preusser et al. , J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 1310) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

102

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ –J ₅ , J ₈ –J ₁₀
• étoposide	120 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₃ , J ₄ , J ₅ ou J ₄ –J ₆
• doxorubicine	20 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ , J ₇
• cisplatine	40 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₂ , J ₈

à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

- protocole FAMtx : d'après J.A. Wils et al. (J. Clin. Oncol. 1991 ; 89 : 827):

5

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ –J ₃
• fluorouracile (5-FU) (F)	1500 mg/m ² bolus 1 heure après le méthotrexate	i.v.	J ₁
• doxorubicine (A)	30 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁₅
• méthotrexate (Mtx)	1500 mg/m ² perfusion de 30 minutes	i.v.	J ₁

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

103

la cure comportant d'abord deux cycles, espacés de 28 jours.

- chez certains malades, ce protocole ou sa variante (l'épirubicine remplaçant la doxorubicine) pourront être utilisés selon le schéma suivant :

	dose	voie	jours
<ul style="list-style-type: none">• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃
<ul style="list-style-type: none">• fluorouracile (5-FU)	1500 mg/m ²	i.v.	J ₁
<ul style="list-style-type: none">• doxorubicine (A) <u>ou</u>• épirubicine (A)	30 mg/m ² bolus 60 mg/m ² bolus	i.v. i.v.	J ₁ = FAMTx J ₁ = FEMTx
<ul style="list-style-type: none">• méthotrexate (à perfuser avant le 5-FU)	1500 mg/m ²	i.v.	J ₁
<ul style="list-style-type: none">• leucovorine	15 mg/m ² /jour	orale	J ₂ – J ₄

5

12°/ Cancers colo-rectaux

- les 2-quinolones peuvent être introduites dans le protocole de traitement adjuvant FU-Levamisole du cancer colo-rectal (d'après C.G. Moertel et al. , N. Eng. J. Med. 1990 ; 322 : 352) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

104

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ J ₂₈ – J ₃₁
• 5-fluorouracile	450 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ -J ₅
• 5-fluorouracile	450 mg/m ² bolus	i.v.	J ₂₈
• lévamisole	50 mg tid	orale	3 jours/semaine une semaine sur deux

le traitement en bolus par le 5-FU étant répété chaque semaine après la phase d'induction J₁ – J₅, pendant 52 semaines ; celui par une 2-quinolone étant répété sur le même rythme, le jour du bolus de 5-FU puis les 2 jours suivants.

5

- pour le traitement du cancer colo-rectal, refractaire au traitement par 5-fluorouracile (5-FU) et avec métastases :
 - d'après M.L. Rothenberg et al. (J. Clin. Oncol. 1996 ; 14 : 1128-1135) :

10

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ , J ₈ – J ₁₀ , J ₁₅ – J ₁₇ , J ₂₂ – J ₂₄
• irinotecan	125 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

105

la cure comportant deux cycles, espacés de 42 jours.

13°/ Sarcomes de Kaposi

5

- les 2-quinolones peuvent être associées aux deux protocoles utilisant des antracyclines formulées en liposomes :

i) protocole décrit par P.S. Gill et al. (J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 996-1003) et C.A. Presant et al. (Lancet 1993 ; 341 : 1242-1243) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ et J ₁₅ – J ₁₇
• daunorubicine liposomale	20 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ , J ₁₅

10

la cure comportant deux cycles répétés à 28 jours d'intervalle avant d'évaluer les effets.

ii) protocole de M. Harrison et al. (J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 914-920) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃
• doxorubicine liposomale	20 mg/m ² perfusion de 30 minutes	i.v.	J ₁

la cure comportant deux cycles répétés à 28 jours d'intervalle avant d'évaluer les effets.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

106

14°/ Mélanomes métastatiques

- les 2-quinolones peuvent également être incorporées aux protocoles combinés de traitement des mélanomes malins métastatiques :
- 5

- protocole DTIC/TAM : d'après G. Cocconi et al. (N. Eng. J. Med. 1992 ; 327 : 516), la cure comprenant la répétition de 4 cycles, à raison de 1 cycle tous les 21 jours, selon le schéma ci-après :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m²/jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• dacarbazine (DTIC)	250 mg/m²/jour perfusion [15 à 30 min. si cathéter central] ou [30 min. si perfusion périphérique dans 250 ml]	i.v.	J ₁ – J ₅
• tamoxifen (TAM)	20 mg/m²/jour	orale	J ₁ – J ₅

la cure comportant 4 cycles à raison de 1 cycle tous les 21 jours.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

107

15°/ Carcinome neuroendocrine

- les 2-quinolones peuvent être associées au protocole décrit par C.G. Moertel et al. (Cancer 1991 ; 68 : 227) :
- protocole Pt-E :

5

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃
• étoposide	130 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₃
• cisplatine	45 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₂ , J ₃

la cure comportant deux cycles répétés tous les 28 jours.

16°/ Cancer du pancréas

10

- **adéno-carcinome pancréatique de stade avancé** : les 2-quinolones peuvent être associées au traitement par gemcitabine, selon le protocole de M. Moore et al. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1995 ; 14 : 473) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

108

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ , J ₈ – J ₁₀ , J ₁₅ , J ₂₂ , J ₂₉ , J ₃₆ , J ₄₃ , J ₅₇
• gemcitabine	1000 mg/m ² perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂ , J ₂₉ , J ₃₆ , J ₄₃ , puis J ₅₇ puis une fois/semaine pendant 3 semaines puis 1 semaine repos et évaluation

5 **B. Onco-hématologie**

1° Leucémies aigues de l'adulte

1.1. Leucémie lymphoblastique aigue :

1.1.1. Protocole de Linker

10 Les 2-quinolones peuvent être ajoutées aux protocoles de Linker – Chimiothérapie d'induction et chimiothérapie de consolidation . (voir C.A. Linker et al. Blood 1987 ; 69 : 1242-1248 et C.A. Linker et al. Blood 1991 ; 78 : 2814-2822) selon les schémas suivants :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

109

i) chimiothérapie d'induction :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₆ – J ₁₂ , J ₁₅ – J ₁₉
• daunorubicine	50 mg/m ² bolus toutes les 24 heures (30 mg/m ² chez les patients de + de 50 ans)	i.v.	J ₁ , J ₂ , J ₃
• vincristine	2 mg bolus	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
• prednisone	60 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₂₈
• L-asparaginase	6000 U/m ²	i.m.	J ₁₇ – J ₂₈

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

110

ii) chimiothérapie de consolidation (régime A) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂
• daunorubicine	50 mg/m ² bolus toutes les 24 heures	i.v.	J ₁ , J ₂
• vincristine	2 mg bolus	i.v.	J ₁ , J ₈
• prednisone	60 mg/m ² /jour divisés en 3 doses	orale	J ₁ – J ₁₄
• L-asparaginase	12000 U/m ²	i.m.	J ₂ , J ₄ , J ₇ , J ₉ et J ₁₄

la cure de consolidation A comprend 4 cycles consécutifs tels que celui décrit ci-dessus = Cycles 1, 3, 5 et 7.

5

iii) chimiothérapie de consolidation (régimes B et C) :

Les régimes décrits ci-dessous correspondent aux cycles de consolidation 2, 4, 6 et 8 (régime B) et 9 (régime C), décrits par C.A. Linker et al. :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

111

régime B :	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂
• Ara-C	300 mg/m ² perfusion de 2 heures	i.v.	J ₁ , J ₄ , J ₈ , J ₁₁
• téniposide	165 mg/m ² perfusion de 2 heures (4 cycles)	i.v.	J ₁ , J ₄ , J ₈ , J ₁₁

régime C :	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• méthotrexate	690 mg/m ² perfusion continue de 42 heures	i.v.	J ₁ – J ₂
• leucovorin	15 mg/m ² toutes les 6 heures	orale	J ₂ – J ₅

5

1.1.2. Protocole de Hoelzer

Les produits revendiqués pourront être ajoutés aux cytotoxiques de ce protocole de polychimiothérapie (D. Hoelzer et al., Blood 1984 ; 64 : 38-47, D. Hoelzer et al. , Blood 1988 ; 71 : 123-131) selon le schéma suivant :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

112

i) chimiothérapie d'induction / Phase 1 :

	dose	voie	jours
<ul style="list-style-type: none"> 2-quinolone 	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ , J ₁₅ – J ₁₉
<ul style="list-style-type: none"> daunorubicine 	25 mg/m ²	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
<ul style="list-style-type: none"> vincristine 	1,5 mg/m ² (maximum 2 mg)	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
<ul style="list-style-type: none"> prednisone 	60 mg/m ²	orale	J ₁ – J ₂₈
<ul style="list-style-type: none"> L-asparaginase 	5000 U/m ² (maximum 2 mg)	i.m.	J ₁ – J ₁₄

5 ii) chimiothérapie d'induction / Phase 2 :

La phase 2 de l'induction pourra être réalisée comme suit :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

113

	dose	voie	jours
<ul style="list-style-type: none">• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₂₉ – J ₃₃ , J ₃₆ – J ₄₀ , J ₄₃ – J ₄₇
<ul style="list-style-type: none">• cyclophosphamide	650 mg/m ² (maximum 1000 mg)	i.v.	J ₂₉ , J ₄₃ , J ₅₇
<ul style="list-style-type: none">• cytarabine	75 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₃₁ – J ₃₄ , J ₃₈ – J ₄₁ , J ₄₅ – J ₄₈ , J ₅₂ – J ₅₅
<ul style="list-style-type: none">• mercaptopurine	60 mg/m ²	orale	J ₂₉ – J ₅₇
<ul style="list-style-type: none">• methotrexate	10 mg/m ² /jour (maximum 15 mg)	i.v.	J ₃₁ , J ₃₈ , J ₄₅ , J ₅₂

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

114

iii) chimiothérapie de ré-induction / Phase 1 :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ –J ₅ , J ₈ –J ₁₂ , J ₁₅ –J ₁₉ , J ₂₂ –J ₂₆
• doxorubicine	25 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
• dexamethasone	10 mg/m ² /jour	orale	J ₁ –J ₂₈
• vincristine	1,5 mg/m ² /jour (maximum 2 mg)	orale	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ et J ₂₂

iv) chimiothérapie de ré-induction / Phase 2 :

5

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₃₁ –J ₃₅ , J ₃₈ –J ₄₂
• cyclophosphamide	650 mg/m ² (maximum : 1000 mg)	i.v.	J ₂₉
• cytarabine	75 mg/m ²	i.v.	J ₃₁ –J ₃₄ , J ₃₈ –J ₄₁
• thioguanine	60 mg/m ²	orale	J ₂₉ –J ₄₂

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

115

1.2. Leucémies myéloïdes aiguës :**1.2.1. Traitement de l'adulte de tout âge**

Les 2-quinolones peuvent être ajoutées, selon le schéma ci-dessous, au traitement incorporant la dose standard de cytarabine antérieurement décrit par R.O. Dilleman et al. (Blood, 1991 ; 78 : 2520-2526), Z.A. Arlin et al. (Leukemia 1990 ; 4 : 177-183) et P.H. Wiernik et al. (Blood 1992 ; 79 : 313-319) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₁₂
• cytarabine	100-200 mg/m ² /jour en perfusion continue	i.v.	J ₁ – J ₇
• daunorubicine	45 mg/m ² /jour en bolus (30 mg/m ² /jour si âge ≥ 60 ans)	i.v.	J ₁ – J ₃ , ou J ₈ – J ₁₀
ou • mitoxantrone	12 mg/m ² en bolus quotidien	i.v.	J ₁ – J ₃
ou • idarubicine	13 mg/m ² en bolus quotidien	i.v.	J ₁ – J ₃

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

116

1.2.2. Traitement de l'adulte d'âge inférieur à 60 ans

l) chimiothérapie d'induction :

Ce cycle d'induction incorpore l'administration de cytarabine à forte dose selon le schéma suivant :

5

	dose	voie	jours
<ul style="list-style-type: none">• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₁₀
<ul style="list-style-type: none">• Ara-C (cytarabine)	2000 mg/m ² /jour en perfusion de 2 heures, toutes les 12 heures	i.v.	J ₁ – J ₆
<ul style="list-style-type: none">• daunorubicine ou <ul style="list-style-type: none">• cytarabine	60 mg/m ² /jour en perfusion continue de 24 heures 3000 mg/m ² /jour en perfusion de 1 heure, toutes les 12 heures	i.v. i.v.	J ₄ – J ₆ J ₁ – J ₆
<ul style="list-style-type: none">• daunorubicine	45 mg/m ² bolus toutes les 24 heures	i.v.	J ₇ – J ₉

(afin de réduire le risque de toxicité S.N.C., en cas d'insuffisance rénale, ajuster la posologie de cytarabine à la clairance de la créatinine)

d'après L.E. Damon et al. (Leukemia 1994 ; 8 : 535-541), G.L. Phillips et al. (Blood 1991 ; 77 : 1429-1435) et G. Smith et al. (J. Clin. Oncol. 1997 ; 15 : 833-839).

10

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

117

ii) chimiothérapie de consolidation :

Le cycle, décrit ci-après, sera répété 8 fois, à raison de 1 cycle toutes les 4 à 6 semaines (d'après R.J. Mayer et al., N. Engl J. Med. 1994 ; 331 : 896-903) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ –J ₅
• cytarabine	3000 mg/m ² en perfusion de 3 heures toutes les 12 heures (4 cycles)	i.v.	J ₁ , J ₃ , J ₅
puis • cytarabine	100 mg/m ² /jour toutes les 12 heures	s.c.	J ₁ –J ₅
• daunorubicine	45 mg/m ² bolus (4 cycles)	i.v.	J ₁

5

iii) chimiothérapie de consolidation (avec forte dose de cytarabine) :

Le cycle, décrit ci-après, devra être répété 2 fois et est adapté d'après G.L. Phillips et al. (Blood 1991 ; 77 : 1429-1435) ; S.N. Wolff et al. (J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 1260 –1267) ; R.J. Mayer et al. (N. Engl J. Med. 1994 ; 331 : 896-903) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

118

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₁₀
• cytarabine	3000 mg/m ² 1 heure toutes les 12 heures	i.v.	J ₁ – J ₆
• daunorubicine	30-45 mg/m ² /jour bolus 1 fois/jour	i.v.	J ₇ – J ₉

1.2.3. Traitement de l'adulte d'âge égal ou supérieur à 60 ans

5 Les substances revendiquées pourront être ajoutées aux protocoles de chimiothérapies de consolidation ci-après :

i) selon R.O. Dilman et al. (Blood 1991 ; 78 ; 2520-2526), Z.A. Arlin et al. (Leukemia 1990 ; 4 : 177-183), P.H. Wiernik et al. (1992 ; 79 : 313-319) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

119

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₈
• cytarabine (Ara-C)	100-200 mg/m ² perfusion continue de 24 heures	i.v.	J ₁ – J ₅
• daunorubicine	30-45 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ , J ₂
ou			
• mitoxantrone	12 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ , J ₂
ou			
• idarubicine	13 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₁ , J ₂

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

120

ii) selon R.J. Mayer et al. (N. Engl. J. Med. 194 ; 331 : 896-903) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₆
• cytarabine	100 mg/m ² perfusion continue de 24 heures (4 cycles)	i.v.	J ₁ – J ₅
puis • cytarabine	100 mg/m ² toutes les 12 heures	s.c.	J ₁ , J ₅
• daunorubicine	45 mg/m ² /jour bolus (4 cycles)	i.v.	J ₁

iii) selon C.A. Linker et al. (Blood 1993 ; 81 : 311-318), N. Chao et al. (Blood 1993 ; 81 : 319-323) et A.M. Yeager at al. (N. Eng. J. Med. 1986 ; 315 : 145-147) :

5

Ce protocole comprend une transplantation de moëlle osseuse autologue (pratiquée le jour J₀) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₇ – J ₂
• busulfan	1 mg/kg qid (au total 16 doses)	orale	J ₇ à J ₄
• étoposide	60 mg/kg/jour perfusion de 10 heures	i.v.	J ₃

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

121

ou

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₉ – J ₁
• busulfan	1 mg/kg qid	orale	J ₉ à J ₆
• cyclophosphamide	50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₅ à J ₂

iv) en cas de transplantation de moëlle osseuse allogène HLA-compatible selon:

5

P.J. Tutscha et al. Blood 1987 ; 70 : 1382-1388,

F.R. Applebaum et al., Ann. Int. Med. 1984 ; 101 : 581-588 :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₇ – J ₁
• busulfan	1 mg/kg qid (au total 16 doses)	orale	J ₇ à J ₄
• cyclophosphamide	60 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₃ à J ₂

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

122

2° Leucémies chroniques de l'adulte

2.1 **Leucémie myéloïde chronique**

5 En phase myéloblastique, les 2-quinolones peuvent être ajoutées au traitement HU-Mith, décrit par C.A. Koller et al. (N. Engl. J. med. 1986 ; 315 : 1433-1438) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ J ₈ – J ₁₂ J ₁₅ – J ₁₉ J ₂₂ – J ₂₆
• hydroxyurée	500 mg/jour	orale	tous les jours
• mithramycine	25µg/kg/jour perfusion de 2-4 heures	i.v.	quotidien pendant 3 semaines puis 3 fois/semaine

10 **2.2 Leucémie lymphocytaire chronique**

2.2.1 Protocole FCG-CLL

Les 2-quinolones peuvent être ajoutées aux combinaisons "chlorambucil pulsé" telles que décrites par E. Kimby et al. (Leuk. Lymphoma 1991 ; 5 (Suppl.) 93-96) et par le FCGCLL (Blood 1990 ; 75 : 1422-1425) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

123

	dose	voie	jours
<ul style="list-style-type: none"> • 2-quinolone 	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ , J ₁₅ – J ₂₂
<ul style="list-style-type: none"> • chlorambucil 	0,1 mg/kg/jour	orale	1 fois/jour
<u>ou</u>			
<ul style="list-style-type: none"> • chlorambucil 	0,4 mg/kg/jour tous les 14 jours	orale	J ₁
<u>et</u>			
<ul style="list-style-type: none"> • prednisone 	75 mg/jour	orale	J ₁ – J ₃

2.2.2 Protocole fludarabine-CdA

5 d'après H.G. Chun et al. (J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 175-188), M.J. Keating et al. (Blood 1989 ; 74 : 19-25 / J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 44-49) et A. Saven et al. (J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 570-574) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

124

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ –J ₈ (1 fois/mois pour 6 à 12 cycles)
• fludarabine	25-30 mg/m ² /jour perfusion de 30 minutes [toutes les 4 semaines pour 6 à 12 cycles]	i.v.	J ₁ –J ₅
ou • cladibrine	0,09 mg/kg/jour en perfusion continue [1 cycle tous les 28 à 35 jours pour 1 à 9 cycles (médiane : 4 cycles)]	i.v.	J ₁ –J ₇

3°/ Maladies lymphoprolifératives

3.1 Maladie de Hodgkin

5 Les 2-quinolones peuvent être incorporées aux protocoles de polychimiothérapie utilisés classiquement pour le traitement du lymphome de Hodgkin :

3.1.1 Protocole AVDB

10 d'après G. Bonnadonna et al. (Cancer Clin. Trials 1979 ; 2 : 217-226) et G.P. Canellos et al. (N. Engl. J. Med. 1993 ; 327 : 1478-1484) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

125

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ , J ₁₅ – J ₁₈
• doxorubicine (A)	25 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₁₅
• bléomycine (B)	10 U/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₁₅
• vinblastine (V)	6 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₁₅
• dacarbazine (D)	375 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₁₅

la cure comportant 6 à 8 cycles, à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

3.1.2 Protocole MOPP/ABVD

5

d'après G. Bonnadonna et al. (Ann. Intern. Med. 1986 ; 104 : 739-746) et G. P. Canellos et al. (N. Engl. J. Med. 1993 ; 327 : 1478-1484) :

Le protocole MOPP doit être alterné avec le protocole ABVD (cf. § 3.1.1) tous les 28 jours et la cure comporte 6 cycles :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

126

Protocole MOPP :	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ , J ₈ – J ₁₁ et J ₁₄ – J ₁₇
• mechlorethamine (M)	6 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₈
• vincristine (O)	1,4 mg/m ² bolus (pas de maximum)	i.v.	J ₁ , J ₈
• procarbazine (P)	100 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₁₄
prednisone (P)	40 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₁₄

3.1.3 Protocole Stanford V

d'après N.L. Bartlett et al. (J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 1080-1088) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

127

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ J ₈ – J ₁₂ J ₁₅ – J ₁₉ J ₂₂ – J ₂₆
• doxorubicine	25 mg/m ²	i.v.	J ₁ , J ₁₅
• vinblastine	6 mg/m ² bolus (4mg/m ² au cours du cycle 3 si âge ≥ 50 ans)	i.v.	J ₁ , J ₁₅
• mechlorethamine (M)	6 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• vincristine	1,4 mg/m ² bolus (dose max : 2 mg) [1 mg/m ² au cours du cycle 3 si âge ≥ 50 ans)	i.v.	J ₁ , J ₂₂
• bléomycine	5 U/m ²	i.v.	J ₈ , J ₂₂
• étoposide	60 mg/m ²	orale	J ₁₅ , J ₁₈
• prednisone	40 mg/m ² /jour	orale	1/fois semaine (semaines 1-9)

la cure comportant 3 cycles à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

128

3.1.4 Protocole EVA

d'après G.P. Canellos et al. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1991 ; 10 : 273) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ –J ₅
• étoposide (E)	100 mg/m ² perfusion de 2 heures	orale	J ₁ , J ₂ , J ₃
• vinblastine (V)	6 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• doxorubicine (A)	50 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁

la cure comportant 6 cycles, à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

5 3.1.5 Protocole B-CAVe

d'après W.G. Harker et al. (Ann. Intern. Med. 1984 ; 101 : 440-446) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

129

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃
• bléomycine (B)	5 U/m ² bolus	i.v.	J ₁
• lomustine (CCNU)	100 mg/m ²	orale	J ₁
• doxorubicine (A)	60 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• vinblastine (Ve)	5 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁

la cure comportant 8 cycles, à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

5 3.2. Lymphomes non hodgkiniens.

3.2.1. de bas grade de malignité

i)- protocole CVP

- d'après C.M. Bagley et al. (Ann. Intern. Med. 1972 ; 76 : 227 – 234) et C.S. Portlock et al. (Blood 1976 ; 47 : 747 – 756)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

130

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• cyclophosphamide (c)	300-400 mg/m ² /jour	orale	J ₁ , J ₅
• vincristine (V)	1.4 mg/ m ² bolus (max : 2 mg)	i.v.	J ₁
• prednisone (P)	100 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₅

Ce cycle est répété tous les 21 jours jusqu'à réponse maximale

ii)- protocole I-COPA

5 - d'après RV Smalley et al. (N. Eng. J. Med. 1992 ; 327 : 1336 – 1341)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

131

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ –J ₅
• cyclophosphamide (C)	600 mg/m ² jour	i.v.	J ₁
• vincristine (O)	1.2 mg/m ² bolus (max : 2 mg)	i.v.	J ₁
• prednisone (P)	100 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ –J ₅
• doxorubicine (A)	50 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• interféron-alpha (I)	6 MU/m ²	i.m.	J ₂₂ –J ₂₆

La cure comprend 8 à 10 cycles, à raison d'un cycle tous les 28 jours.

iii)- protocole fludarabine-CdA

- 5
- d'après P. Solol-Celigny et al. (Blood 1994 ; 84 (Supp. 1) : 383a), H. Hoeschster et al. ; (Blood 1994 ; 84 (Suppl. 1) : 564a et A.C. Kay (J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 371 – 377)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

132

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₇
• fludarabine	25 mg/m ² jour perfusion de 0.5 heure	i.v.	J ₁ – J ₅
<u>ou</u> • fludarabine	20 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁ – J ₅
<u>et</u> cyclophosphamide	600 - 1000 mg/m ² /jour	i.v.	J ₁
<u>ou</u> cladribine	0.1 mg/m ² /jour perfusion de 24 heures	i.v.	J ₁ – J ₇

Pour la fludaribine, chaque cycle est répété tous les 28 jours ; pour la cladribine, chaque cycle est répété tous les 35 jours.

5

3.2.2. de grade de malignité intermédiaire

i)- protocole CHOP ou CNOP

- d'après EM McKelvey et al. (Cancer 1976 ; 38 : 1484 – 1493), J.O Armitage et al. (J. Clin. Oncol. 1984 ; 2 : 898 – 902) , S. Paulovsky et al. (Ann. Oncol. 1992 ; 3 : 205 – 209)

10

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

133

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• cyclophosphamide (C)	750 mg/m ² jour	i.v.	J ₁
• doxorubicine (H)	50 mg/ m ² bolus	i.v.	J ₁
• vincristine (O)	1.4 mg/ m ² bolus (max : 2 mg)	i.v.	J ₁
• prednisone (P)	100 mg/m ² /jour (en 1 dose/jour)	orale	J ₁ – J ₅

pour le protocole CHOP

La mitoxantrone (N) peut être utilisée pour remplacer (protocole CNOP) la doxorubicine chez les patients de plus de 60 ans (dose : 12 mg/m² en bolus i.v. au jour J1 de chaque cycle).

La cure par le protocole CHOP ou CNOP comprend 6 à 8 cycles à raison de 1 cycle tous les 21 jours.

II)- protocole MACOP-B

- d'après P. Klimo et al. (Ann. Intern. Med. 1985 ; 102 : 596 – 602) et I.A. Cooper et al. (J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 769 – 778)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

134

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ J ₁₅ – J ₂₂ , J ₂₉ – J ₃₃ J ₄₃ – J ₄₇ , J ₅₇ – J ₆₁ J ₇₁ – J ₇₅
• methotrexate (M)	100 mg/m ² bolus puis 300 mg/m ² perfusion de 4 heures	i.v.	J ₈ , J ₃₆ , J ₆₄
• leucovorin	15 mg qid	orale	J ₉ , J ₃₇ , J ₆₅
• doxorubicine (A)	50 mg/m ² bolus	i.v	J ₁ , J ₁₅ , J ₂₉ , J ₄₃ J ₅₇ , J ₇₁
• cyclophosphamide (c)	350 mg/m ² bolus	i.v	J ₁ , J ₅ , J ₂₉ J ₄₃ , J ₅₇ , J ₇₁
• vincristine (O)	1.4 mg/ m ² bolus (max : 2 mg)	i.v.	J ₈ , J ₂₂ , J ₃₆ J ₅₀ , J ₆₄ , J ₇₈
• prednisone (P)	75 mg/jour	orale	Chaque jour pendant 12 semaines
• bléomycine (B)	10 U/ m ² bolus	i.v.	J ₂₂ , J ₅₀ , J ₇₈

Ce protocole de traitement s'étale sur 12 semaines et correspond à 1 cycle.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

135

iii)- protocole VACOP-B

- d'après J.M. Connors et al. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1990

; 9 :254) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ J ₁₅ – J ₂₂ , J ₂₉ – J ₃₄ J ₄₃ – J ₄₇ , J ₅₇ – J ₆₁ J ₇₁ – J ₇₅
• etoposide (V)	50 mg/m ²	i.v.	J ₁₅ , J ₄₃ J ₇₁
• etoposide	100 mg/m ²	orale	J ₁₆ , J ₁₇ , J ₄₄ , J ₄₅ J ₇₂ , J ₇₃
• doxorubicine (A)	50 mg/m ² bolus	i.v	J ₁ , J ₁₅ , J ₂₉ , J ₄₃ J ₅₇ , J ₇₁
• cyclophosphamide (c)	350 mg/m ² jour bolus	i.v	J ₈ , J ₂₂ , J ₃₆ J ₅₀ , J ₆₄ , J ₇₈
• vincristine (O)	1.2 mg/ m ² bolus	i.v.	J ₈ , J ₂₂ , J ₃₆ J ₅₀ , J ₆₄ , J ₇₈
• prednisone (P)	45 mg/m ² /jour	orale	1/jour pendant 1 semaine, puis 4/jour les 11 semaines suivantes

5

Chaque cycle durant 12 semaines.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

136

iv)- protocole m-BACOD / M-BACOD

- d'après M.A. Shipp et al. (Ann. Int. Med. 1986 ; 140 : 757 – 765) et A.T. Skarin et al. (J. Clin. Oncol. 1983 ; 1 : 91 – 98)

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ J ₁₅ – J ₁₉
• methotrexate (m) ou (M)	200 mg/m ² perfusion de 4 heures 3000 mg/m ² perfusion de 4 heures	i.v. i.v.	J ₈ , J ₁₅ ou J ₁₅
• leucovorin	10 mg/m ² qid (6 doses au total))	orale	J ₉ , J ₁₆ ou J ₁₆
• bléomycine (B)	4 U/m ² bolus	i.v	J ₁
• doxorubicine (A)	45 mg/m ² bolus	i.v	J ₁
• cyclophosphamide (C)	600 mg/m ² bolus	i.v	J ₁
• vincristine (O)	1.mg/ m ² bolus	i.v.	J ₁
• dexaméthasone (D)	6 mg/m ² /jour	orale	J ₃ – J ₅

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

137

La cure comportant 10 cycles, à raison de 1 cycle tous les 21 jours.

v)- protocole ProMACE/CytaBOM

- d'après D.L. Longo et al. (J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 25 – 38) :

5

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂
• cyclophosphamide (C)	650 mg/m ² perfusion de 0.5 heure	i.v	J ₁
• doxorubicine (A)	25 mg/m ² bolus	i.v	J ₁
• étoposide	120 mg/m ² perfusion de 1 heure	i.v	J ₁
• prednisone (P)	60 mg/jour	orale	J ₁ , J ₁₄
• cytarabine	300 mg/m ² bolus	i.v	J ₈
• bléomycine (B)	5 U/m ² bolus	i.v	J ₈
• vincristine (O)	1,4 mg/ m ² bolus	i.v	J ₈

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

138

• methotrexate	120 mg/m ² bolus	i.v	J ₈
• leucovorin	25 mg/m ² qid (4 doses au total)	orale	J ₉

La cure comportant 6 à 8 cycles, à raison de 1 cycle tous les 14 jours.

3.2.3. de grade de malignité bas ou intermédiaire

5

i)- protocole de sauvetage ESHAP

- en cas de récurrence ou en cas d'échec du traitement de première ligne, d'après W.S. Velasquez et al. (J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 1169 – 1176)

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• etoposide (E)	40 mg/m ² perfusion de 2 heures	i.v	J ₁ – J ₄
• méthylprednisolone (S)	500 mg/jour perfusion de 15 minutes	i.v	J ₁ , J ₄
• cytarabine (HA)	2000 mg/m ² perfusion de 3 heures	i.v	J ₅
• cisplatine (P)	25 mg/ m ² /jour bolus perfusion continue de 24 heures	i.v.	J ₁ – J ₄

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

139

La cure comportant 6 cycles, à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

ii)- protocole de sauvetage MINE

- en cas de récidence ou en cas d'échec du traitement de première ligne, d'après F. Cabanillas et al. (Semin. Oncol. 1990 ; 17 (Suppl. 10) : 28 – 33)

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• ifosfamide (I)	1330 mg/ m ² perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₃
• mesna (M)	1330 mg/ m ² dans la perfusion de ifosfamide puis 266 mg/ m ² bolus 4 et 8 heures après chaque dose de ifosfamide	i.v.	J ₁ – J ₃
• mitoxantrone (M)	8 mg/ m ² perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₁
• étoposide (E)	65 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure	i.v	J ₁ – J ₃

5

Ce cycle étant à répéter tous les 21 jours.

3.3. Lymphomes non hodgkiniens : lymphome de Burkitt, lymphome à petites cellules, lymphome lymphoblastique.

3.3.1. Protocole de Magrath

10

- Les produits revendiqués pourront être associés aux protocoles de Magrath selon les schémas suivants :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

140

I)- cycle 1

- d'après I.T. Magrath et al. (Blood 1984 ; 63 : 1102 – 1111)

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅ J ₈ – J ₁₂
• cytarabine	30 mg/m ²	intra- thécale	J ₁ , J ₂ , J ₃ , J ₇
• cyclophosphamide	1200 mg/ m ² bolus	i.v.	J ₁
• methotrexate	12.5 mg/m ² (max : 12.5 mg)	Intra- thécale	J ₁₀
• methotrexate	300 mg/m ² /jour perfusion de 1 heure puis 60 mg/m ² /h perfusion de 41 heures	i.v	J ₁₀ – J ₁₁
• leucovorin	15 mg/m ² bolus qid (8 doses successives)	i.v	A commencer 42 heures après le début de l'administration de méthotrexate

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

141

ii)- cycles 2 à 15

- d'après I.T. Magrath et al. (1984) également

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₃ J ₁₀ – J ₁₁
• cytarabine	45 mg/m ²	Intra- thécale	J ₁ , J ₂ (cycles 2 et 3) J ₁ (cycles 4 et 6)
• Cyclophosphamide	1200 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• doxorubicine	40 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• vincristine	1.4 mg/m ² bolus (max : 2 mg)	i.v.	J ₁
• méthotrexate	12.5 mg/m ² (max : 12.5 mg)	Intra- thécale	J ₃ , J ₁₀ (cycles 2 et 3) J ₁₀ (cycles 4, 5, 6)

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

142

<ul style="list-style-type: none">• méthotrexate	300 mg/m ² perfusion de 1 heure puis 60 mg/m ² perfusion continue de 41 heures	i.v.	J ₁₀ , J ₁₁ (cycles 2 et 6) J ₁₄ , J ₁₅ (cycles 7 – 15)
<ul style="list-style-type: none">• leucovorin	15 mg/m ² bolus qid (8 doses consécutives)	i.v.	Commencer à la 42 ^e heure du traitement par méthotrexate

la cure comportant 14 cycles, à raison d'un cycle tous les 28 jours.

3.4 Macroglobulinémie de Waldenström

5 3.4.1 Protocole CVP

d'après le protocole CVP décrit par M.A. Dimopoulous et al. (Blood 1994 ; 83 : 1452-1459) et C.S. Portlock et al. (Blood 1976 ; 47 : 747-756) :

	dose	voie	jours
<ul style="list-style-type: none">• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour <u>ou</u> 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
<ul style="list-style-type: none">• cyclophosphamide (C)	300-400 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₅
<ul style="list-style-type: none">• vincristine (V)	1,4 mg/m ² /jour bolus (max : 2 mg)	i.v.	J ₁
<ul style="list-style-type: none">• prednisone (P)	100 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₅

la cure étant à poursuivre indéfiniment (1 cycle tous les 21 jours).

3.4.2 Protocole Fludarabine-CdA

d'après H.M. Kantarjian et al. (Blood 1990 ; 75 : 1928-1931) et M.A. Dinopoulous et al. (Ann. Intern. Med. 1993 ; 118 : 195-198) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• fludarabine	25-30 mg/m ² perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁ – J ₅

ou

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₇
• cladribine (CdA)	0,09 mg/m ² /jour perfusion continue	i.v.	J ₁ – J ₇

la cure comportant 6 à 12 cycles espacés de 28 jours dans le cas de la fludarabine et 2 cycles espacés de 28 jours également dans le cas de la cladribine.

3.5 Myélome multiple

3.5.1 Protocole MP

d'après R. Alexanian et al. (JAMA 1969 ; 208 : 1680-1685), A. Belch et al. (Br. J. Cancer 1988 ; 57 : 94-99) et F. Mandelli et al. (N. Engl. J. med. 1990 ; 322 : 1430-1434) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

	144		
	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• melphalan (M)	0,25 mg/kg/jour	orale	J ₁ – J ₄
• prednisone (P)	100 mg/jour	orale	J ₁ – J ₄

ou

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• melphalan (M)	9 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₄
• prednisone (P)	100 mg/jour	orale	J ₁ – J ₄

5 la cure comportant au moins 12 cycles, à raison de 1 cycle toutes les 4 à 6 semaines.

3.5.2 Protocole VAD

d'après B. Barlogie et al. (N. Engl. J. Med. 1984 ; 310 : 1353-1356) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

145			
	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• vincristine (V)	0,4 mg/jour perfusion continue de 24 heures	i.v.	J ₁ – J ₄
• doxorubicine (A)	9 mg/m ² /jour perfusion continue de 24 heures	i.v.	J ₁ – J ₄
• dexaméthasone (D)	40 mg/jour	i.v.	J ₁ – J ₄ , J ₉ – J ₁₂ , J ₁₇ – J ₂₀

3.5.3 Protocole MP-interferon α

d'après O. Osterborg et al. (Blood 1993 ; 81 : 1428-1434) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• melphalan (M)	0,25 mg/kg/jour	orale	J ₁ – J ₄
• prednisone (P)	2 mg/kg/jour	orale	J ₁ – J ₄
• interféron-alpha	7 MU/m ² /jour	s.c.	J ₁ – J ₅ , et J ₂₂ – J ₂₆

la cure comportant la répétition indéfinie de ce cycle, à raison de 1 cycle tous les 42 jours.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

146

3.5.4 Protocole VCAP ou VBAP

d'après S.E. Salmon et al. (J. Clin. Oncol. 1983 ; 1 : 453-461) :

protocole VCAP :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	200-2000 mg/m ² /jour ou 5 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h	i.v.	J ₁ – J ₅
• vincristine (V)	1 mg/m ² bolus (max : 1,5 mg)	i.v.	J ₁
• doxorubicine (A)	30 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁
• prednisone (P)	60 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₄
• cyclophosphamide (C)	125 mg/m ² perfusion de 1 heure	orale	J ₁ – J ₄

5

protocole VBAP : le cyclophosphamide est remplacé par la carmustine (BCNU), le reste étant identique :

	dose	voie	jours
• carmustine	30 mg/m ² perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

147

C. TUMEURS DE L'ENFANT - Oncologie pédiatrique

Les isoflavones peuvent également être incorporés aux protocoles polychimiothérapeutiques de traitement des tumeurs pédiatriques afin d'améliorer l'efficacité antitumorale tout en réduisant la sévérité des effets secondaires grâce à l'action sur le recrutement et la mobilisation des cellules clonogènes et à la possibilité de réduire les doses actives.

1°/ Sarcome d'Ewing / Tumeur neuroectodermale primitive

Les 2-quinolones peuvent être introduites dans le protocole VCR-Doxo-CY-Ifos-Mesna-E (E. D. Berger et al., J. Clin. Oncol. 1990 ; 8 : 1514 – 1524 ; W.H. Meyer et al., J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 1737 – 1742) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ - J ₅ et J ₂₂ - J ₂₇ et J ₄₃ - J ₄₈ et J ₆₃ - J ₆₈ et
• vincristine	2 mg/m ² bolus (dose maximale = 2 mg)	i.v	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₄₃
• doxorubicine	30 mg/m ² /jour en perfusion de 24 heures	i.v.	J ₁ - J ₃ , J ₄₃ - J ₄₅
• cyclophos- phamide	2,2 g/m ² en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁ , J ₄₃
• ifosfamide	1800 mg/m ² /jour en perfusion de 1 heure	i.v.	J ₂₂ - J ₂₆ J ₆₃ - J ₆₇

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

149

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ - J ₅ , J ₈ -J ₁₁ , J ₁₅ -J ₁₈ , J ₂₂ - J ₂₇
• vincristine	1,5 mg/m ² bolus (dose maximale \cong 2 mg)	i.v	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂
• L-asparaginase	6000 IU/m ²	i.m.	3 fois/semaine pendant 3 semaines
• prednisone	60 mg/m ² en 3 doses/jour	orale	J ₁ à J ₂₈
• daunorubicine	25 mg/m ² /jour en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ et J ₂₂
• méthotrexate	fonction de l'âge	intrathécale	J ₁₅ , J ₂₈
• cytarabine	fonction de l'âge	intrathécale	J ₁

en fonction du résultat de l'examen de la moëlle osseuse, le passage à la phase de consolidation se fait le jour J₂₈ du protocole de traitement.

5

2.2. Chimiothérapie de consolidation / maintenance

Les 2-quinolones peuvent être introduites dans le protocole de maintenance (P.S. Gaynon et al., J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 2234 –2242 ; J. Pullen et al., J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 839 –849 ; V.J. Land et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 :1939 –1945) selon le schéma suivant :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

150

	dose	voie	jours
<ul style="list-style-type: none"> 2-quinolone 	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ - J ₅ , J ₁₅ - J ₂₀ et J ₉₄ - J ₉₉ , J ₁₀₁ - J ₁₀₆ J ₁₀₈ - J ₁₁₃ , J ₁₂₂ - J ₁₂₇
<ul style="list-style-type: none"> cyclophosphamide 	1000 mg/m ² en perfusion de 0,5 heure	i.v	J ₁ , J ₁₅ , J ₁₂₂
<ul style="list-style-type: none"> L-asparaginase 	6000 U/m ²	i.m.	3 fois/semaine entre J ₉₇ et J ₁₂₂
<ul style="list-style-type: none"> cytarabine 	75 mg/m ² /jour en perfusion de 15 minutes	i.v./s.c.	une séquence de 4 jours démarrant J ₂ , J ₉ , J ₁₆ J ₂₃ , J ₁₂₃ , J ₁
<ul style="list-style-type: none"> doxorubicine 	25 mg/m ² /jour en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₉₄ , J ₁₀₁ , J ₁₀₈
<ul style="list-style-type: none"> mercaptopurine 	60 mg/m ² /jour	orale	J ₁ -J ₉₃ , J ₁₄₃ à fin de traitement
<ul style="list-style-type: none"> méthotrexate 	20 mg/m ² /jour	orale	1 fois/semaine entre J ₃₈ et J ₇₂ et entre J ₁₄₃ et la fin du traitement
<ul style="list-style-type: none"> prednisone 	40 mg/m ² /jour (divisés en 3 doses/jour)	orale	5 jours consécutifs par mois entre J ₁₄₃ et la fin du traitement

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

151

• thioguanine	60 mg/m ² /jour	orale	J ₁₂₂ - J ₁₃₅
• vincristine	1,5 mg/m ² bolus (dose maximale = 2 mg)	i.v	J ₉₄ , J ₁₀₁ , J ₁₀₈ , ensuite 1 fois/mois entre J ₁₄₃ et la fin du traitement
• méthotrexate	fonction de l'âge	intra- thécale	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ J ₂₂ , J ₁₂₃ , J ₁₃₀ puis 1 fois/3mois entre J ₁₄₃ et la fin du traitement

3°/ Leucémie myéloïde aigue de l'enfant

5 Les 2-quinolones sont ajoutées aux protocoles d'induction et de consolidation /
maintenance selon les schémas suivants :

3.1. Chimiothérapie d'induction

10 D'après Y. Ravindranath et al., J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 572 –580 ; M.E.
Nesbit et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 127 – 135 ; RJ Wells et al., J. Clin.
Oncol. 1994 ; 12 : 2367 – 2377) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

152

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ - J ₅ , J ₁₀ - J ₁₃
• cytarabine	selon l'âge	intrathécale	J ₁
• daunorubicine	20 mg/m ² /jour en perfusion de 24 heures	i.v.	J ₁ - J ₄ , J ₁₀ - J ₁₃
• cytarabine	200 mg/m ² /jour en perfusion de 24 heures	i.v.	J ₁ - J ₄ , J ₁₀ - J ₁₃
• thioguanine	100 mg/m ² /jour divisés en 2 doses/jour	orale	J ₁ - J ₄ , J ₁₀ - J ₁₃
• étoposide	100 mg/m ² /jour en perfusion de 24 heures	i.v.	J ₁ - J ₄ , J ₁₀ - J ₁₃
• dexaméthasone	6 mg/m ² divisés en 3 doses/jour	i.v./orale	J ₁ - J ₄ , J ₁₀ - J ₁₃

ce cycle étant répété à partir de J₂₈.

3.2. Chimiothérapie de consolidation / maintenance

5 D'après Y. Ravidranath et al., J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 572 –580 ; M.E. Nesbit et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 127 – 135 ; R.J. Wells et al, J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 2367 – 2377) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

153

	dose	voie	jours
• cytarabine	selon l'âge	intrathécale	J ₁ , J ₂₈ , J ₅₆
• 2-quinolone	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ - J ₅ , J ₈ - J ₁₃ J ₂₈ - J ₃₃ , J ₅₆ - J ₆₁ J ₈₉ - J ₉₄
• cytarabine	3000 mg/m ² en perfusion de 3heures toutes les 12 heures	i.v.	J ₁ - J ₂ , et J ₈ - J ₉
• L-asparaginase	6000 IU/m ² 3 heures après la cytarabine	i.m.	J ₂ , J ₉
• vincristine	1,5 mg/m ² bolus (dose maximale = 2 mg)	i.v.	J ₂₈ , J ₅₆
• thioguanine	75 mg/m ² /jour	orale	J ₂₈ - J ₈₄
• cytarabine	75 mg/m ² /jour bolus	i.v.	J ₂₈ - J ₃₁ , J ₅₆ - J ₅₉
• cyclophosphamide	75 mg/m ² /jour en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₂₈ - J ₃₁ , J ₅₆ - J ₅₉
• cytarabine	25 mg/m ² /jour bolus	sc/i.v.	J ₈₉ - J ₉₃
• thioguanine	50 mg/m ² /jour	orale	J ₈₉ - J ₉₃

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

154

• étoposide	100 mg/m ² /jour en perfusion de 1 heure	i.v.	J ₈₉ , J ₉₂
• dexaméthasone	2 mg/m ² /jour	orale	J ₈₉ - J ₉₂
• daunorubicine	30 mg/m ² en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₈₉

4°/ Maladie de Hodgkin de l'enfant

5 Les 2-quinolones peuvent être ajoutées au protocole MOPP-ABVD selon EA Gehan et al. (Cancer 1990 ; 65 : 1429 – 1437), SP Hunger et al. (J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 2160 – 2166) et MM Hudson et al. (J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 100 – 108) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅ et J ₈ – J ₁₂
• mechloréthamine (M)	6 mg/m ² bolus	i.v.	J ₁ , J ₈
• vincristine (O)	1,5 mg/m ² bolus (maximum 2 mg)	i.v.	J ₁ , J ₈
• procarbazine (P)	100 mg/m ² /jour	orale	J ₁ – J ₁₄
• prednisone (P)	40 mg/m ² /jour (divisés en 3 doses/j)	orale	J ₁ – J ₁₄

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

155

• doxorubicine (A)	25 mg/m ² /jour en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₂₉ , J ₄₃
• bléomycine (B)	10 U/m ² en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₂₉ , J ₄₃
• vinblastine (V)	6 mg/m ² bolus (maximum 2 mg)	i.v.	J ₂₉ , J ₄₃
• dacarbazine (D)	375 mg/m ² en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₂₉ , J ₄₃

Ce cycle doit être répété 6 fois à raison de 1 cycle toutes les 8 semaines, la cure comportant 6 cycles.

Si une transplantation de moëlle osseuse autologue (autogreffe) est prescrite, le protocole CVB décrit par R. Chopra et al. (Blood 1993 ; 81 : 1137 – 1145), C. Wheeler et al. (J. Clin. Oncol. 1990 ; 8 : 648 – 656) et RJ Jones et al (J. Clin. Oncol. 1990, 8, 527-537) pourra être mis en œuvre selon le schéma suivant (l'allogreffe ayant lieu le jour J₀) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

156

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₇ , J ₁
• cyclophosphamide	1800 mg/m ² /jour en 2 perfusions de 1 heure	i.v.	J ₇ , J ₈ J ₅ , J ₄
• carmustine (BCNU)	112 mg/m ² /jour en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₇ , J ₈ J ₅ , J ₄
• étoposide	500 mg/m ² /jour en 2 perfusions de 1 heure	i.v.	J ₇ , J ₈ J ₅ , J ₄

5°/ Lymphome lymphoblastique de l'enfant

- 5 Les composés revendiqués pourront également être associés aux protocoles de chimiothérapie d'induction (A.T. Meadows et al., J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 92 – 99 – C. Patte et al., Med. Ped. Oncol. 1992 ; 20 : 105 – 113 et A. Reiter et al., J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 359 – 372) et de chimiothérapie de maintenance :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

157

5.1 Chimiothérapie d'induction

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₁₇ – J ₂₂ , J ₂₄ – J ₂₉
• cyclophosphamide	1200 mg/m ² en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁
• cytarabine	selon l'âge	intra-thécale	J ₁
• vincristine	1,5 mg/m ² bolus (maximum 2 mg)	i.v.	J ₃ , J ₁₀ , J ₁₇ , J ₂₄
• prednisone	60 mg/m ² /jour divisés en 3 doses/jour	orale	J ₃ – J ₂₈
• daunorubicin	60 mg/m ² en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₁₇
• L-asparaginase	6000 U/m ² /jour en perfusion de 15 minutes	im	J ₁₇ – J ₃₅ 3 fois/semaine
• méthotrexate	selon l'âge	intra-thécale	J ₁₇ , J ₃₁

5

5.2 Chimiothérapie de maintenance :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

158

selon le schéma suivant :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₁₅ – J ₂₀ , J ₂₉ – J ₃₄
• cyclophosphamide	1000 mg/m ² en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₁
• vincristine	1,5 mg/m ² bolus (maximum 2 mg)	orale	J ₁ , J ₅ , (des cycles 2 à 10)
• méthotrexate	300 mg/m ² /jour (60% en perfusion de 15 minutes et 40% en perfusion de 4 heures)	i.v.	J ₁₅
• leucovorin	10 mg/m ² /toutes les 4 h	orale	J ₁₆
• daunorubicine	30 mg/m ² en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₂₉
• methotrexate	selon l'âge	intra- thécale	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ (cycle 1), puis 1 fois/mois (cycles 2 à 10)

la cure comportant 10 cycles

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

159

6°/ Neuroblastome pédiatrique

5 Le protocole de polychimiothérapie recommandé Doxo-E-Cy-Pt est adapté de R.P. Castleberry et al. (J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 1299 –1304), A. Garaventa et al. (J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 1770 – 1779) et D.C. West et al. (J. Clin. Oncol. 1992 ; 11 : 84 – 90) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₂₈ – J ₃₅ , J ₅₈ – J ₆₅
• doxorubicine	25 mg/m ² /jour en perfusion de 15 minutes	i.v.	J ₂ , J ₃₀ , J ₅₈
• étoposide	100 mg/m ² en perfusion de 1 heure	orale/ nasogas- trique	J ₂ , J ₅ , J ₃₀ , J ₃₃ , J ₅₈ , J ₆₁
• cyclophosphamide	1000 mg/m ² en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J ₃ , J ₄ , J ₃₁ , J ₃₂ , J ₅₉ , J ₆₀
• cisplatine	60 mg/m ² en perfusion de 6 heures	i.v.	J ₁ , J ₂₈ , J ₅₆

L'évaluation de la réponse thérapeutique est faite après 9 semaines afin de décider de l'attitude : résection chirurgicale, radiothérapie ou nouvelle chimiothérapie.

10

7°/ Ostéosarcome pédiatrique

15 Les 2-quinolones peuvent être ajoutés au protocole Doxo-Pt-Mtx-Lcv tel qu'il est décrit par M. Hudson et al. (J. Clin. Oncol. 1990 ; 8 : 1988 – 1997), PA Meyers (J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 5 – 15), et V.H.C. Bramwell et al. (J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 1579-1591) :

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

160

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₂₁ – J ₂₅ , J ₂₈ – J ₃₃
• doxorubicine	25 mg/m ² /jour en perfusion de 24 heures	i.v.	J ₁ - J ₃
• cisplatine	120 mg/m ² en perfusion de 6 heures	i.v.	J ₁
• methotrexate	12 mg/m ² /jour en perfusion de 1 heure	i.v.	J ₂₁ , J ₂₈
• leucovorin	100 mg/m ² toutes les 6 heures	orale	J ₂₂ , J ₂₉

8°/ Rhabdomyosarcome de l'enfant

5

Le protocole Vcr-Dact-CY-Mesna (H. Maurer et al., Cancer 1993 ; 71 : 1904 – 1922 et LR Mandell et al., Oncology 1993 ; 7 : 71 – 83) peut inclure la perfusion i.v. des composés revendiqués selon le schéma suivant :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ , J ₂₂ – J ₂₇ , J ₄₃ – J ₄₇
• vincristine	1,5 mg/m ² bolus (max. 2 mg)	i.v.	J ₁ , J ₈ , J ₁₅ , J ₂₂ , J ₂₉ , J ₃₆ , J ₄₃ , J ₅₀ et J ₅₇
• dactinomycin	0,015 mg/kg bolus (dose journalière max : 0,5 mg)	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₂₂ – J ₂₇ , J ₄₃ – J ₄₇

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

161

• cyclophosphamide	2,2 g/m ² en perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ , J ₂₂ , J ₄₃
• mesna	360 mg/m ² en perfusion de 1 heure toutes les 3 heures pour 5 doses	i.v.	J ₁ , J ₂₂ , J ₄₃

A la fin de la 9^{ème} semaine de traitement, l'efficacité doit être évaluée pour décider des suites (chirurgie, radiothérapie, poursuite de la chimiothérapie).

9°/ Tumeur de Wilms chez l'enfant

5 Dans le protocole Vcr – Dact tel qu'il est décrit par GJ D'Angio et al. (Cancer, 1989 ; 64 : 349 – 360) et DM Green et al. (J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 91 – 95) :

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₁ – J ₅ , J ₈ – J ₁₂ puis chaque semaine
• vincristine	2 mg/m ² bolus (dose max : 2 mg)	i.v.	J ₇ puis chaque semaine
• dactinomycine	0,045 mg/kg bolus (P≤ 30 kg) 1,35 mg/m ² (P>30 kg) (dose max : 3 mg)	i.v.	J ₁ , puis toutes les 3 semaines

Ce protocole étant démarré après la résection chirurgicale.

10 En cas de transplantation de moëlle osseuse autologue (auto-greffe) selon A. Garaventar et al. (Med. Pediatr. Oncol. 1994 ; 22 : 11 – 14), le protocole E-Thio-Cy pourra être modifié comme suit

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

162

	dose	voie	jours
• 2-quinolone	100-200 mg/m ² /jour ou 2 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J ₈ – J ₁
• étoposide	1800 mg/m ² (perfusion de 24 heures)	i.v.	J ₈
• thiotepa	300 mg/m ² /jour en perfusion de 2 heures	i.v.	J ₇ , J ₆ , J ₅
• cyclophosphamide	50 mg/kg/jour en perfusion de 1 heure	i.v.	J ₄ , J ₃ , J ₂ , J ₁

la transplantation de moëlle osseuse ayant lieu à J₀.

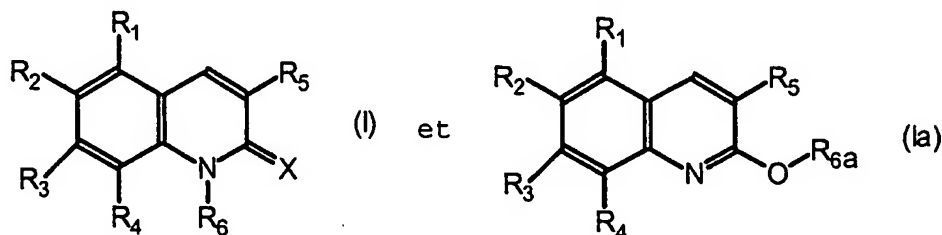
WO 00/03990

PCT/FR99/01716

163

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé choisi parmi les composés de formule :



5 dans laquelle :

X est choisi parmi =O, =S et =N-NH-R₇, R₇ étant un groupe phényle ou pyridinyle,

R₁, R₂, R₃ et R₄ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe -OCO-R₈, R₈ étant un groupe alkyle en C₁-C₄, et un groupe dérivé d'un ose, au moins l'un des substituants R₁, R₂, R₃ ou R₄ étant autre que H, et R₂ et R₃ pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

R₅ est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe -OCOR₈, un groupe phényl(alkoxy en C₁-C₄), un groupe -O-SO₂-R'₈, R'₈ étant un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe CF₃, et un groupe dérivé d'un ose,

R₆ est choisi parmi H, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe -CO-R₉ et un groupe -A-R₁₀,

R_{6a} est choisi parmi un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe -CO-R₉, et un groupe -A-R₁₀, R₉ étant un groupe alkyle en C₁-C₄,

A étant un groupe alkylène en C₁-C₄,

R₁₀ étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, le groupe CN, un groupe -COOR₁₁, -CONR₁₂R₁₃, un groupe -NR₁₄R₁₅, et un groupe -COOR₁₆,

R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ et R₁₆ étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ et un groupe phényl(alkyle en C₁-C₄),

R₄ et R₆ pouvant en outre former ensemble un groupe -CO-CH₂-CH₂-,

pour la fabrication d'un médicament destiné à interférer avec la génération de cellules clonogènes dans les tumeurs lors d'un traitement de ces tumeurs par au moins un agent cytotoxique.

2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le composé est un composé de formule (I) dans laquelle :

- R₁ est un groupe alkoxy en C₁-C₄

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

164

- R₂ est un atome d'hydrogène
- R₃ est un groupe alkoxy en C₁-C₄
- R₄ est un atome d'hydrogène.

3. Utilisation selon la revendication 2, selon laquelle le composé est un composé de
5 formule (I) dans laquelle :

- R₅ est un groupe 4-(alkoxy en C₁-C₄)phényle.

4. Utilisation selon la revendication 3, dans laquelle :

- R₁ est un groupe méthoxy,
- R₃ est un groupe méthoxy, et

10 - R₅ est un groupe 4-méthoxyphényle.

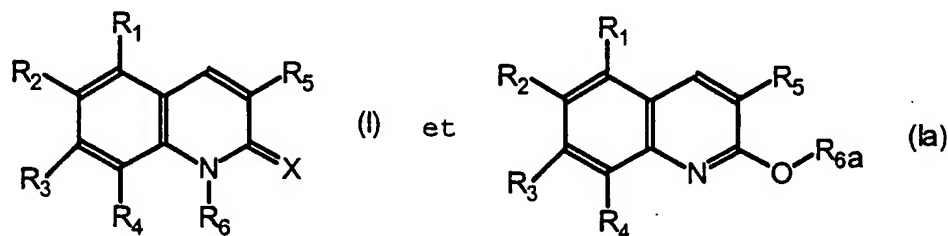
5. Utilisation selon la revendication 4 dans laquelle le composé est la 5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinone.

6. Utilisation selon la revendication 4 dans laquelle le composé est la 3-[5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinoliny]propanenitrile.

15 7. Utilisation selon la revendication 4 dans laquelle le composé est la 1-[2-(1H-1,2,3,4-tétrazol-5-yl)éthyl]-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinone.

8. Utilisation selon la revendication 4 dans laquelle le composé est le N,N-diéthyl-3-[5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinoliny]-propanamide.

20 9. Composition pharmaceutique ayant une activité sur la prolifération de cellules clonogènes dans les tumeurs et qui comprend une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formule :



25 dans laquelle :

X est choisi parmi =O, =S et =N-NH-R₇, R₇ étant un groupe phényle ou pyridinyle,

R₁, R₂, R₃ et R₄ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe -OCO-R₈, R₈ étant un groupe alkyle en C₁-C₄, et un groupe dérivé d'un ose, au moins l'un des substituants R₁, R₂, R₃

30 ou R₄ étant autre que H, et R₂ et R₃ pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

165

R₅ est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe -OCOR₈, un groupe phényl(alkoxy en C₁-C₄), un groupe -O-SO₂-R'₈, R'₈ étant un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe CF₃, et un groupe dérivé d'un ose,

- 5 R₈ est choisi parmi H, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe -CO-R₉ et un groupe -A-R₁₀,
R_{8a} est choisi parmi un groupe -CO-R₉, et un groupe -A-R₁₀,

R₉ étant un groupe alkyle en C₁-C₄,

A étant un groupe alkylène en C₁-C₄,

- 10 R₁₀ étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4
hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, le groupe CN, un groupe -
COOR₁₁, -CONR₁₂R₁₃, un groupe -NR₁₄R₁₅, et un groupe -COR₁₆,

R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ et R₁₆ étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène,
un groupe alkyle en C₁-C₄ et un groupe phényl(alkyle en C₁-C₄),

R₄ et R₆ pouvant en outre former ensemble un groupe -CO-CH₂-CH₂-.

- 15 10. Composition selon la revendication 9, dans laquelle le composé est un composé
de formule (I) dans laquelle :

- R₁ est un groupe alkoxy en C₁-C₄

- R₂ est un atome d'hydrogène

- R₃ est un groupe alkoxy en C₁-C₄

- 20 - R₄ est un atome d'hydrogène.

11. Composition selon la revendication 10, dans laquelle le composé est un composé
de formule (I) dans laquelle :

- R₅ est un groupe 4-(alkoxy en C₁-C₄)phényle.

12. Composition selon la revendication 11, dans laquelle le composé est un composé
25 de formule (I), R₁ est un groupe méthoxy, R₃ est un groupe méthoxy et R₅ est un groupe
4-méthoxyphényle.

13. Composition selon la revendication 12 dans laquelle le composé est la 5,7-
diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinone.

14. Composition selon la revendication 12 dans laquelle le composé est le 3-[5,7-
30 diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinoliny]propanenitrile.

15. Composition selon la revendication 12 dans laquelle le composé est la 1-[2-(1H-
1,2,3,4-tétrazol-5-yl)éthyl]-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,2-dihydro-2-
quinolinone.

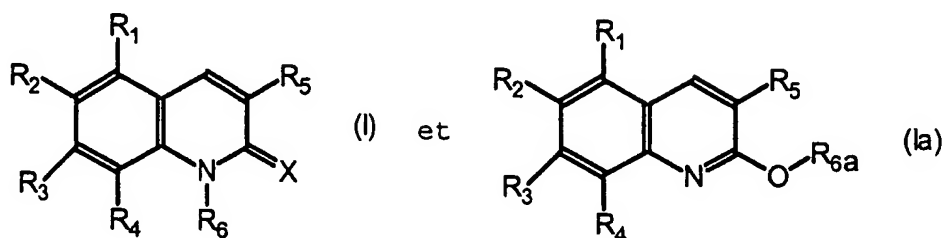
16. Composition selon la revendication 12 dans laquelle le composé est le N,N-
35 Diéthyl-3-[5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinoliny]-
propanamide.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

166

17. Composés de formule :



dans laquelle :

- 5 X est choisi parmi =O, =S et =N-NH-R₇, R₇ étant un groupe phényle ou pyridinyle,
 R₁, R₂, R₃ et R₄ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe
 alkyl en C₁-C₄, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe -OCO-R₈, R₈ étant un groupe
 alkyle en C₁-C₄, et un groupe dérivé d'un ose, au moins l'un des substituants R₁, R₂, R₃
 ou R₄ étant autre que H, et R₂ et R₃ pouvant former ensemble un groupe
 10 méthylènedioxy,
 R₅ est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes
 choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C₁-C₄, un groupe -OCOR₈, un groupe
 phényl(alkoxy en C₁-C₄), un groupe -O-SO₂-R'₈, R'₈ étant un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un
 groupe CF₃, et un groupe dérivé d'un ose,
 15 R₆ est choisi parmi H, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe -CO-R₉ et un groupe -A-R₁₀,
 R_{6a} est choisi parmi un groupe -CO-R₉, et un groupe -A-R₁₀,
 R₉ étant un groupe alkyle en C₁-C₄,
 A étant un groupe alkylène en C₁-C₄,
 R₁₀ étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4
 20 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, le groupe CN, un groupe -
 COOR₁₁, -CONR₁₂R₁₃, un groupe -NR₁₄R₁₅, et un groupe -COR₁₆,
 R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ et R₁₆ étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène,
 un groupe alkyle en C₁-C₄ et un groupe phényl(alkyle en C₁-C₄),
 R₄ et R₆ pouvant en outre former ensemble un groupe -CO-CH₂-CH₂-,
 25 à l'exclusion des composés dans lesquels X = O, R₆ = H et deux des substituants R₁, R₂,
 R₃, R₄ sont OH ou OCH₃.
18. Composé selon la revendication 17 qui est le 3-[5,7-diméthoxy-3-(4-
 méthoxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinoliny]propanenitrile.
19. Composé selon la revendication 17 qui est la 1-[2-(1H-1,2,3,4-tétrazol-5-yl)éthyl]-
 30 5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,2-dihydro-2-quinolinone.

WO 00/03990

PCT/FR99/01716

167

20. Composé selon la revendication 17 qui est le *N,N*-diéthyl-3-[5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-quinolinyl]propanamide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/TR 99/01716													
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D215/22 A61K31/47 C07D215/36 C07D405/06 C07D455/04 C07D215/38 C07D401/12 C07D215/26													
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC													
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)													
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT													
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages <table border="1"> <tr> <td>X</td> <td> EP 0 024 638 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 11 March 1981 (1981-03-11) claim 1 --- </td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td> WO 93 11115 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 10 June 1993 (1993-06-10) claim 1 --- </td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td> US 5 726 184 A (ROBERT EDWARD ZELLE) 10 March 1998 (1998-03-10) column 1-3 --- </td> <td>1,9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td> WO 94 02145 A (GENELABS TECHNOLOGIES, INC.) 3 February 1994 (1994-02-03) claims 1,2 --- -/-- </td> <td>1-9</td> </tr> </table>	X	EP 0 024 638 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 11 March 1981 (1981-03-11) claim 1 ---	17	X	WO 93 11115 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 10 June 1993 (1993-06-10) claim 1 ---	17	A	US 5 726 184 A (ROBERT EDWARD ZELLE) 10 March 1998 (1998-03-10) column 1-3 ---	1,9	A	WO 94 02145 A (GENELABS TECHNOLOGIES, INC.) 3 February 1994 (1994-02-03) claims 1,2 --- -/--	1-9
X	EP 0 024 638 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 11 March 1981 (1981-03-11) claim 1 ---	17											
X	WO 93 11115 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 10 June 1993 (1993-06-10) claim 1 ---	17											
A	US 5 726 184 A (ROBERT EDWARD ZELLE) 10 March 1998 (1998-03-10) column 1-3 ---	1,9											
A	WO 94 02145 A (GENELABS TECHNOLOGIES, INC.) 3 February 1994 (1994-02-03) claims 1,2 --- -/--	1-9											
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.													
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>		"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family										
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family												
Date of the actual completion of the international search 19 October 1999	Date of mailing of the international search report 02/11/1999												
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Van Bijlen, H												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/TR 99/01716

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 3, 20 January 1975 (1975-01-20) Columbus, Ohio, US; abstract no. 16708r, KAMETANI, TETSUJI ET AL: "Quinoline derivatives." XP002095829 abstract -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 82:16708, XP002095885 compound with RN 39531-50-5 & JP 07 476876 A (JAPAN CHEMIPHA CO., LTD.)</p> <p>-----</p>	17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01716

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 24638	A	11-03-1981	AU 6335780 A	18-03-1981
			WO 8100564 A	05-03-1981
			NZ 194771 A	25-05-1982
			US 4395414 A	26-07-1983
			ZA 8005390 A	26-08-1981
WO 9311115	A	10-06-1993	EP 0620812 A	26-10-1994
			JP 7501337 T	09-02-1995
			US 5614532 A	25-03-1997
US 5726184	A	10-03-1998	AU 705167 B	20-05-1999
			AU 5862096 A	29-11-1996
			BR 9608789 A	17-02-1999
			CA 2219752 A	21-11-1996
			CN 1184475 A	10-06-1998
			CZ 9703641 A	18-03-1998
			EP 0839143 A	06-05-1998
			HU 9802679 A	29-03-1999
			JP 11505255 T	18-05-1999
			NO 975198 A	19-01-1998
			NZ 308789 A	29-07-1999
			PL 323490 A	30-03-1998
			SK 155497 A	08-04-1998
			WO 9636630 A	21-11-1996
			ZA 9603959 A	25-11-1996
WO 9402145	A	03-02-1994	AU 4780793 A	14-02-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demaⁿ Internationale No

PCT/FR 99/01716

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE		
CIB 7	C07D215/22 A61K31/47 C07D215/38 C07D401/12	C07D215/36 C07D405/06 C07D455/04 C07D215/26
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 024 638 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 11 mars 1981 (1981-03-11) revendication 1 ---	17
X	WO 93 11115 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 10 juin 1993 (1993-06-10) revendication 1 ---	17
A	US 5 726 184 A (ROBERT EDWARD ZELLE) 10 mars 1998 (1998-03-10) colonne 1-3 ---	1,9
A	WO 94 02145 A (GENELABS TECHNOLOGIES, INC.) 3 février 1994 (1994-02-03) revendications 1,2 --- -/--	1-9
<div><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</div> <div>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</div> <div>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</div> <div>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</div> <div>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</div> <div>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</div> <div>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</div> <div>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</div> <div>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
19 octobre 1999		02/11/1999
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Van Bijlen, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema Internationale No

PCT/FR 99/01716

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 3, 20 janvier 1975 (1975-01-20) Columbus, Ohio, US; abstract no. 16708r, KAMETANI, TETSUJI ET AL: "Quinoline derivatives." XP002095829 abrégé -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 82:16708, XP002095885 compound with RN 39531-50-5 & JP 07 476876 A (JAPAN CHEMIPHA CO., LTD.)</p> <p>-----</p>	17

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au nombre de familles de brevets

Dema^r Internationale No

PCT/FR 99/01716

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 24638	A	11-03-1981	AU 6335780 A	18-03-1981
			WO 8100564 A	05-03-1981
			NZ 194771 A	25-05-1982
			US 4395414 A	26-07-1983
			ZA 8005390 A	26-08-1981
WO 9311115	A	10-06-1993	EP 0620812 A	26-10-1994
			JP 7501337 T	09-02-1995
			US 5614532 A	25-03-1997
US 5726184	A	10-03-1998	AU 705167 B	20-05-1999
			AU 5862096 A	29-11-1996
			BR 9608789 A	17-02-1999
			CA 2219752 A	21-11-1996
			CN 1184475 A	10-06-1998
			CZ 9703641 A	18-03-1998
			EP 0839143 A	06-05-1998
			HU 9802679 A	29-03-1999
			JP 11505255 T	18-05-1999
			NO 975198 A	19-01-1998
			NZ 308789 A	29-07-1999
			PL 323490 A	30-03-1998
			SK 155497 A	08-04-1998
			WO 9636630 A	21-11-1996
			ZA 9603959 A	25-11-1996
WO 9402145	A	03-02-1994	AU 4780793 A	14-02-1994